

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PI
Bureau interne

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITÉ

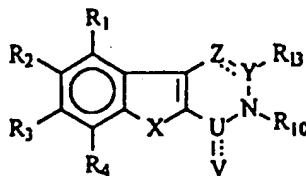
(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 471/04, 487/04, 221/10, 471/14, A61K 31/435, 31/55 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00) (C07D 487/04, 223:00, 209:00) (C07D 471/14, 221:00, 221:00, 209:00)	A1	(11) Ni WO 9608490A1 (43) Date de publication internationale: 21 mars 1996 (21.03.96)
---	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01179	107, Résidence Canolle, 15, rue Guillaume-le-Troubadour, F-86000 Poitiers (FR).
(22) Date de dépôt international: 14 septembre 1995 (14.09.95)	(74) Mandataire: AHNER, Francis; Cabinet Regimbeau, 26, av- enue Kléber, F-75116 Paris (FR).
(30) Données relatives à la priorité: 94/10964 14 septembre 1994 (14.09.94) FR	
(71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): CEMAF [FR/FR]; 11 bis, rue de Poitiers, F-86440 Migné-Auxances (FR). LABORATOIRES BESINS ISCOVESCO [FR/FR]; 5, rue du Bourg-l'Abbé, F-75003 Paris (FR).	(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(72) Inventeurs; et	
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FOURTILLAN, Jean-Bernard [FR/FR]; 11 bis, rue de Poitiers, F-86440 Migné-Auxances (FR). FOURTILLAN, Marianne [FR/FR]; 11 bis, rue de Poitiers, F-86440 Migné-Auxances (FR). JACQUESY, Jean-Claude [FR/FR]; 46, rue du Planty, F-86180 Buxerolles (FR). JOUANNETAUD, Marie-Paule [FR/FR]; 28, passage du Belvédère, F-86000 Poitiers (FR). VIOLEAU, Bruno [FR/FR]; Plaine des Ludes, F-86370 Marcay (FR). KARAM, Omar [MA/FR]; Appartement	Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reques.

(54) Title: NOVEL MELATONIN AGONIST β -CARBOLINE DERIVATIVES AND ANALOGS WITH A NAPHTHALENIC STRUCTURE, METHOD FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS DRUGS(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE β -CARBOLINE ET D'ANALOGUES A STRUCTURE NAPHTALENIQUE AGONISTES DE LA MELATONINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENT

(57) Abstract

Carboline derivatives of general formula (I), their derivatives and use as drugs. The invention also concerns pharmaceutical or cosmetic compositions comprising same and method for their preparation.



(I)

(57) Abrégé

La présente invention concerne des dérivés de carbolines de formule générale (I). Elle concerne également les dérivés ci-dessus, à titre de médicament, les compositions pharmaceutiques ou cosmétiques les comprenant, et leur procédé de préparation.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brsil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

NOUVEAUX DERIVES DE β -CARBOLINE ET D'ANALOGUES A
STRUCTURE NAPHTALENIQUE AGONISTES DE LA MELATONINE, LEUR
PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION
A TITRE DE MEDICAMENT

5 La présente invention concerne de nouveaux dérivés de β -carboline, agonistes de la mélatonine, et d'analogues à structure naphthalénique leur procédé de préparation et leur utilisation à titre de médicament.

10 La mélatonine, N-acétyl-5-méthoxytryptamine, est une hormone de la glande pinéale, isolée par Lerner & al. (J. Am. Chem. Soc., 80, 1958, 2587) et a fait l'objet de nombreuses études pour son activité circadienne, dans le rythme du sommeil, pour ses effets sur la production de testostérone, pour son activité au niveau de l'hypothalamus et dans les désordres psychiatriques.

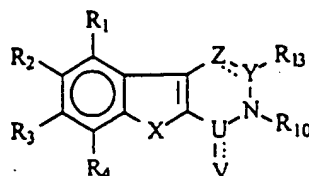
15 Il a ainsi été envisagé d'employer la mélatonine et ses analogues, notamment pour le traitement de la dépression et des désordres psychiatriques, en particulier le stress, l'anxiété, la dépression, l'insomnie, la schizophrénie, les psychoses, l'épilepsie, mais également pour le traitement des troubles du sommeil liés aux voyages ("jet lag"), des maladies
20 neurodégénératives du système nerveux central comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, pour le traitement de cancers, ou encore comme contraceptif, ou comme analgésique.

Toutefois, l'utilisation directe de la mélatonine in vivo ne s'est pas
25 montrée très satisfaisante, compte tenu d'un premier passage hépatique qui extrait plus de 90 % du principe actif.

Différents analogues de la mélatonine ont été décrits, mettant en évidence deux voies de recherche qui portent soit sur les substituants de la mélatonine (WO-A-89/01472, US-A-5 283 343, US-A-5 093 352 ou
30 WO-A-93/11761) soit sur le noyau aromatique en remplaçant le groupe indolyle par un naphthyle (FR-A-2 658 818, FR-A-2 689 124).

La présente demande de brevet propose une nouvelle voie de développement d'analogues de la mélatonine présentant une activité améliorée.

35 La présente invention concerne donc de nouveaux dérivés de carbolines de formule générale I



I

5

dans laquelle

- X - représente un radical divalent de formule $> N - R_5$ ou $- R_6 C = CR_7 -$

10

$> U = V$ représente un radical divalent de formule, $> \begin{matrix} R_8 \\ = \\ R_9 \end{matrix}$, $> \begin{matrix} R_8 \\ C \\ R_9 \end{matrix}$ ou $> C = O$

- Z \equiv Y - représente un radical alkylène, saturé ou insaturé, comprenant 1, 2 ou 3 carbones,

15

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, alkoxy inférieur, aryloxy, aralkoxy inférieur, halogéno, nitro ou une chaîne aliphatique insaturée,

20

R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, aryle, aralkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkyl-(inférieur)-carbonyle, ou perhalogénoalkyl-(inférieur)-carbonyle, alkyl inférieur oxycarbonyle, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylarylamino, diarylamino, alkylsulfonyl, arylsulfonyl,

25

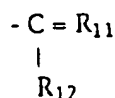
R_6 , R_7 , R_8 et R_9 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, perhalogénoalkyle inférieur, aryle, aralkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy-alkyle inférieurs, formyle, alkyl-(inférieur)-carbonyle, alkyle-(inférieur)-carbonyloxy, perhalogénoalkyl-(inférieur)-carbonyle, perhalogénoalkyl-(inférieur)-carbonyloxy, alkyle-(inférieur)-oxycarbonyl, carboxyle, halogéno, carbonamide éventuellement substitué, alkylsulfonyl, arylsulfonyl ou une chaîne aliphatique insaturée,

30

R_6 et R_7 , R_5 et R_8 , R_8 et R_9 peuvent être liés pour former un cycle,

R_{10} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, aryle, une chaîne aliphatique insaturée, aralkyle ou un radical de formule

35



R_{11} représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un radical $N-R_{14}$,

R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur,

cycloalkyle, aryle, aralkyle inférieur, une chaîne aliphatique insaturée, chacun éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes, un radical perhalogénoalkyle inférieur, un radical amino, alkyl-(inférieur)-amino, dialkyl-(inférieur)-amino, arylamino, diarylamino, aralkylamino ou aryl-alkylamino, arylcarbonyle, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle ou un radical alkoxy inférieur,

R_{13} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, cycloalkyle, carboxyle, alkyl-(inférieur)-oxycarbonyl, carbonamide éventuellement substitué, ou une chaîne aliphatique insaturée,

R_{14} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, une chaîne aliphatique insaturée, aralkyle inférieur ou aryl,

R_1 - R_2 , R_2 - R_3 , R_3 - R_4 pouvant faire partie d'un autre cycle, aromatique ou non, avec ou sans hétéroatome,

R_9 et R_{12} pouvant être liés pour former un cycle, saturé ou insaturé, comportant au moins 5 atomes et de préférence 6, ce cycle pouvant comporter plusieurs hétéroatomes et être substitué par un ou des groupes pouvant être indépendamment l'un de l'autre, un radical hydroxyle, un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur, aryloxy, aralkoxy inférieur, halogéno, nitro ou une chaîne aliphatique insaturée,

leurs racémiques, leur énantiomères purs, ou leurs mélanges en toutes proportions, et leurs sels thérapeutiquement acceptables.

Par alkyle, alkoxy ou perhalogénoalkyle inférieurs, on entend de manière générale des radicaux dont le reste alkyle comprend entre 1 et 6 atomes de carbone.

Il s'agit de préférence de restes alkyles linéaires ou ramifiés en C_1 - C_4 , plus particulièrement choisi parmi les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, i-propyle, n-butyle, i-butyle et t-butyle.

Par chaîne aliphatique insaturée, on entend de préférence une chaîne hydrocarbonée insaturée en C_2 - C_6 .

Par aryle, on désigne d'une manière générale les groupes aromatiques et hétéroaromatiques, en particulier les aryles choisi parmi les groupes phényle, thiényle, furanyle, pyridyle ou naphthyle.

Les radicaux aryles peuvent également être substitués par un ou plusieurs substituants notamment choisi parmi les radicaux alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou halogéno définis ci-dessus.

Par aralkyle inférieur, on entendra la combinaison d'un alkyle inférieur et d'un aryle tels que définis ci-dessus. Il s'agira de préférence du radical benzyle, éventuellement substitué.

Les radicaux halogéno sont de préférence choisis parmi les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

De préférence, les radicaux perhalogénés sont des radicaux perfluorés.

De préférence, lorsque R_1-R_2 , R_2-R_3 , R_3-R_4 font partie d'un autre cycle, aromatique, avec ou sans hétéroatome, il s'agit d'un autre cycle benzénique, éventuellement substitué, d'un cycle pyridyle, éventuellement substitué.

Lorsque R_1-R_2 , R_2-R_3 , R_3-R_4 font partie d'un autre cycle non aromatique, ils forment de préférence ensemble un radical divalent de formule $-O-(CH_2)_m-$, m étant égal à 2 ou 3, éventuellement substitué, ou un radical divalent de formule $-O-(CH_2)_p-O-$, p étant égal à 1 ou 2, éventuellement substitué.

Lorsque les dérivés comprennent au moins 1 carbone asymétrique, la présente invention concerne les racémiques correspondants, ainsi que ses énantiomères purs ou leurs mélanges en toutes proportions.

Les sels thérapeutiquement acceptables des dérivés selon l'invention sont les sels usuels de la technique, organiques ou inorganiques, notamment les chlorhydrates, les tosylates, les mésylates, les citrates ainsi que les solvates comme les hydrates ou hémihydrates des composés de formule générale I.

La présente invention concerne plus particulièrement les dérivés de formule générale I, pour lesquels de préférence R_{10} représente un radical de formule



et R_{11} représente un atome d'oxygène.

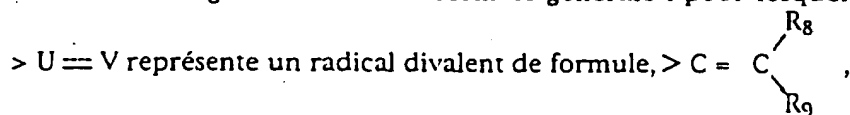
D'une manière avantageuse, l'un au moins des substituants R_2 ou R_3 est différent d'un atome d'hydrogène et représente de préférence un radical hydroxyle ou alkoxy inférieur, en particulier méthoxy.

D'une manière préférentielle, R_1 , R_4 , R_6 et R_7 représentent un atome d'hydrogène.

Parmi les dérivés préférés selon l'invention, R_{13} représente un atome d'hydrogène et R_{12} est avantageusement un radical alkyle inférieur, éventuellement lié à R_9 pour former un cycle, un méthyle, un éthyle, un n-propyle, un cyclopropyle, un aryle, un aralkyle, un radical perfluorométhyle, perfluoroéthyle, perfluoropropyle ou un radical arylamino.

Différents dérivés de β -carboline ont été décrits dans l'état de la technique à titre d'intermédiaires de synthèse (M. Sainsbury et al., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, vol. 76, N° 22, 1976, pages 2416-2418 ; Atta-Ur-Rahman, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, vol. 72, N° 5, 1972, pages 736-738 ; T. Naito et al., Heterocycles, vol. 24, N° 8, 1986, pages 2117-2120 ; R. Grigg et al., Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, vol. 86, N° 23, 1986, pages 1697-1699 ; F. Yamada et al., Heterocycles, vol. 24, N° 9, 1986, pages 2619-2627 ; N. Takeaki et al., Heterocycles, vol. 26, N° 7, 1987, pages 1739-1742 ; J. Laronze et al., Bulletin de la Société Chimique de France 2, Partie - Chimie Organique, Biochimie, vol. 129, N° 4, 1992, pages 303-307 ; R. Grigg et al., Tetrahedron, vol. 46, N° 11, 1990, pages 4003-4018 ; G. Bobowski, Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 24, N° 2, 1987, pages 473-479).

Il s'agit de dérivés de formule générale I pour lesquels



R_8 et R_9 représentent un atome d'hydrogène,

- X - représente un radical divalent de formule $> N - R_5$,

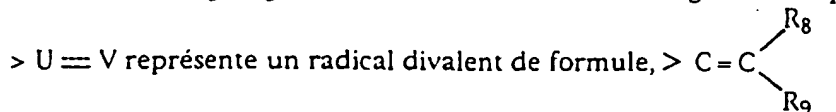
R_1, R_2, R_5 et R_{13} représentent un atome d'hydrogène,

R_3 représente un radical méthoxy,

R_4 représente un radical nitro, et

R_{10} représente un radical méthylcarbonyle ou phénylcarbonyle.

Il s'agit également de dérivés de formule générale I pour lesquels



R_8 et R_9 représentent un atome d'hydrogène,

- X - représente un radical divalent de formule $> N - R_5$,

R_1 à R_5 et R_{13} représentent un atome d'hydrogène,

R_{10} représente un radical $\text{CO}-R_{12}$, et

R_{12} représente un radical méthyle, trifluorométhyle, phényle, 2-iodophényle, pyridyle ou furyle.

Bien entendu, les dérivés définis ci-dessus ne sont décrits que
5 comme intermédiaires de synthèse et n'ont pas d'activité thérapeutique connue. Ils ne font partie de la présente invention qu'à titre de médicament, en particulier comme agonistes de la mélatonine.

Les seuls dérivés de β -carboline décrits dans l'état de la technique
présentant une activité thérapeutique sont les dérivés de l'harmaline décrits
10 par Siddiqui et al. (Fitoterapia, vol. LXI, N° 5, 1990, pages 425-433) qui présentent une activité antibactérienne.

Il s'agit de dérivés de formule générale I pour lesquels

> U = V représente un radical divalent de formule, $\text{>C} \begin{smallmatrix} \text{R}_8 \\ \text{R}_9 \end{smallmatrix}$,
15 dans laquelle R_8, R_9 représentent un atome d'hydrogène,

- X - représente un radical divalent de formule $\text{>N}-R_5$,

R_2, R_5 ou R_{13} représentent un atome d'hydrogène,

l'un de R_1, R_3 ou R_4 représente un radical méthoxy, les autres représentant
20 un atome d'hydrogène, et

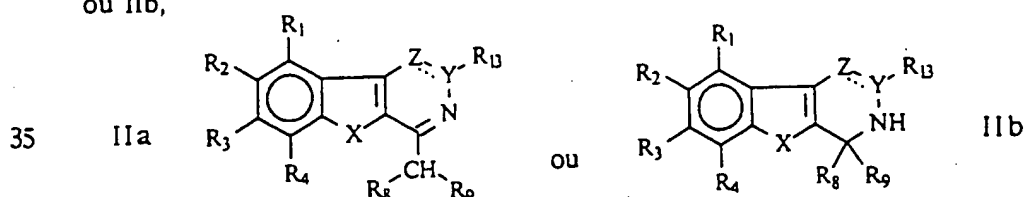
R_{10} représente un radical méthylcarbonyle.

De tels dérivés ne sont décrits que comme agent antibactérien, et
ne font partie de la présente invention que pour leur activité agoniste de la
mélatonine.

25 La présente invention concerne également le procédé de préparation des dérivés de formule générale I, tels que définis ci-dessus.

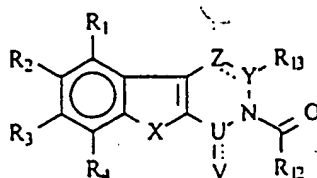
Dans le cas particulier où R_{11} représente un atome d'oxygène,

- Z = Y - représente un radical de la forme $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}<$ avec n égal à 1 ou
2, R_9 et R_{12} ne forment pas un cycle et que R_8 et R_9 ne représentent pas un
30 radical alkyl-(inférieur)-oxycarbonyle, les dérivés de formule I peuvent être obtenus directement en faisant réagir les composés de formule générale IIa ou IIb,



pour laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_8, R_9, R_{13}, X, Y$ et Z sont définis ci-dessus, avec un agent acylant (chlorure d'acide, anhydride d'acide, chloroformiate, isocyanate) ou par échange avec un ester, on obtient alors les dérivés de formule I'a

5

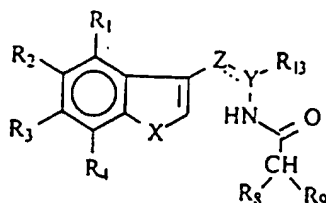


I'a

10 dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{12}, R_{13}, U, V, X, Y$ et Z sont définis ci-dessus.

Pour obtenir les dérivés de formule générale IIa, on effectue une réaction de Bischler-Napieralski en faisant réagir les composés de formule générale IIIa

15



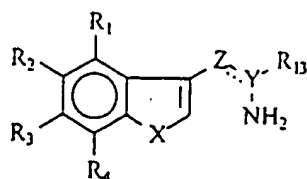
IIIa

20 dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_8, R_9, R_{13}, X, Y$ et Z sont définis ci-dessus, avec l'anhydride phosphorique (P_2O_5) ou l'oxychlorure de phosphore ($POCl_3$), dans un solvant approprié, par exemple le toluène ou le xylène. Ces dérivés peuvent aussi être préparés par oxydation permanganique des dérivés de formule générale IIb.

25 Pour obtenir les dérivés de formule générale IIa, dans laquelle X a pour formule $-CR_6=CR_7-$ on effectue une oxydation des dérivés de formule générale IIb.

Pour obtenir les dérivés de formule générale IIb on effectue une réaction de Pictet-Spengler en faisant réagir les dérivés de formule générale IIIb,

30

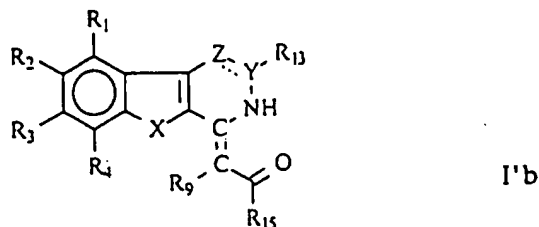


IIIb

35 pour laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{13}, X, Y$ et Z sont définis ci-dessus, avec des composés de formule $R_8 - CO - R_9$ ou leurs équivalents chimiques tels qu'un.

cétal, un acétal ou un éther d'énol pour lesquels R_8 et R_9 sont définis ci-dessus.

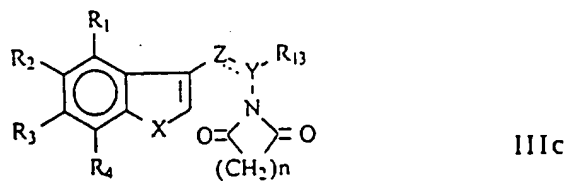
Dans le cas particulier où l'agent acylant est l'anhydride trifluoroacétique $((CF_3CO)_2O)$, la réaction d'acylation des composés de formule générale IIa conduit à côté de I'a à des composés de formule générale I'b (isomères Z et E),



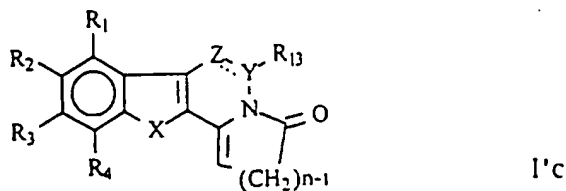
pour laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_9, R_{13}, X, Y$ et Z sont définis ci-dessus et R_{15} représente un groupe CF_3 .

Dans le cas particulier où R_8 ou R_9 représente un groupe alkyl-(inférieur)-oxycarbonyle la réaction de Bischler-Napieralski conduit directement à un composé de formule I'b où R_{15} est un radical alkoxy inférieur.

Les dérivés de formule générale I, pour lesquels R_9 et R_8 sont liés pour former un cycle sont obtenus en effectuant une réaction de Bischler-Napieralski, dans les conditions décrites ci-dessus, sur une imide cyclique de formule générale IIIc



pour laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_{13}, X, Y$ et Z sont définis ci-dessus et n est égal à 2, 3, 4 ou 5. On obtient alors le dérivé de formule générale I'c,



pour laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_{13}, X, Y, Z$ et n sont définis ci-dessus.

Les produits de départ de formule II comme le 10-méthoxy-harmalan, et de formule III comme la mélatonine, la tryptamine, la 5-méthoxy-tryptamine et la 4-méthoxyphénylhydrazine sont disponibles dans le commerce, ou sont décrits dans Chim. Ther. 1966, 57 pour les dérivés de la série naphthyle, ou peuvent être préparés à partir de ces dérivés.

La présente invention concerne également les dérivés de formules IIIa, IIIb et IIIc, ainsi que les intermédiaires de formules IIa et IIb, utiles en particulier pour la préparation de dérivés de formule générale I.

Les énantiomères des dérivés de formule I et leurs mélanges en toutes proportions pourront être obtenus par les méthodes usuelles de résolution de racémiques, notamment par cristallisation sélective en présence d'un acide.

Les exemples ci-après de préparations de dérivés selon l'invention permettent d'illustrer la présente invention sans toutefois chercher à en limiter la portée.

Des exemples de dérivés de formule I'a, pour lesquels R_1 , R_4 et R_{13} représentent des atomes d'hydrogène, R_{11} un atome d'oxygène, - Z \equiv Y - représente un radical de la forme - (CH₂)_n - CH <, > U \equiv V représente un radical de formule > C = CH₂, - X - représente un radical divalent de formule > N - R₅, sont reportés sur le tableau I ci-après :

TABLEAU I

	Exemple	n	R ₂	R ₃	R ₅	R ₁₂	Code
5	1	1	OCH ₃	H	H	C ₂ F ₅	CARBO3
	2	1	OCH ₃	H	H	CF ₃	CARBO4
	3	1	OCH ₃	H	H	H	CARBO16
	4	1	OCH ₃	H	H	CH ₃	CARBO2
	5	1	OCH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	CARBO2A
10	6	1	OCH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CARBO2B
	7	1	OCH ₃	H	H	cyclopropyl	CARBO11
	8	1	OCH ₃	H	H	phényl	CARBO15
	9	1	OCH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₃	CARBO5
	10	1	OCH ₃	H	H	NH-C ₆ H ₅	CARBO8
15	11	1	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	1MCARBO2
	12	1	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	DMCARBO2
	13	1	H	OCH ₃	H	CH ₃	CARBO1
	14	1	H	H	H	CH ₃	CARBOTRYP1
	15	2	OCH ₃	H	H	CH ₃	HOMOCARBO2

- 20 Des exemples de dérivés de formule I'a, pour lesquels
 R₁, R₄ et R₁₃ représentent des atomes d'hydrogène, R₁₁ un atome d'oxygène,
 - Z = Y - représente un radical de la forme - CH₂ - CH <,
 > U = V représente un radical de formule C = CH₂,
 - X - représente un radical divalent de formule - CH = CH -
- 25 sont reportés sur le tableau II ci-après :

TABLEAU II

	Exemple	R ₂	R ₃	R ₁₂	Code
30	16	OCH ₃	H	CH ₃	NAPH2
	17	H	OCH ₃	CH ₃	NAPH3

Des exemples de dérivés de formule I'a, pour lesquels

R_1, R_3, R_4, R_5 et R_{13} représentent des atomes d'hydrogène, R_{11} un atome d'oxygène,

- $Z \equiv Y$ - représente un radical de la forme $-CH_2-CH<$,

5

> $U \equiv V$ représente un radical de formule $>C \begin{matrix} R_8 \\ R_9 \end{matrix}$,

- X - représente un radical divalent de formule $>N-R_5$ sont reportés sur le tableau III ci-après :

10

TABLEAU III

Exemple	R_2	R_8	R_9	R_{12}	Code
18	OCH_3	H	CH_3	CH_3	CARBO17
15 19	OCH_3	H	CH_2OCH_3	CH_3	CARBO18

Des exemples de dérivés de formule I'b, pour lesquels

R_1, R_3, R_4, R_5, R_9 et R_{13} représentent des atomes d'hydrogène,

- $Z \equiv Y$ - représente un radical de la forme $-CH_2-CH<$,

20

- X - représente un radical divalent de formule $>N-R_5$,

sont reportés sur le tableau IV ci-après :

TABLEAU IV

Exemple	R_2	R_{15}	Code
20	OCH_3	CF_3	ENA1
21	OCH_3	OCH_2CH_3	ENA2

Des exemples de dérivés de formule I'c, pour lesquels

R_1, R_3, R_4, R_5 et R_{13} représentent des atomes d'hydrogène,

- $Z \equiv Y$ - représente un radical de la forme $-CH_2-CH<$,

- X - représente un radical divalent de formule $>N-R_5$, et n est égal à 3

sont reportés sur le tableau V ci-après :

30

TABLEAU V

	Exemple	R ₂	Code
	22	OCH ₃	CARBO7
5	23	H	CARBOTRYP2

Un exemple de dérivés de formule I, pour lequel
 R₁, R₃, R₄, R₅ et R₁₃ représentent des atomes d'hydrogène,
 R₁₀ représente le radical - COCH₃,

- 10 - Z = Y - représente un radical de la forme - (CH₂)_n - CH <,
 > U = V représente un radical de formule > C = O,
 - X - représente un radical divalent de formule > N - R₅
 est reporté sur le tableau VI ci-après :

15

TABLEAU VI

Exemple	R ₂	Code
24	OCH ₃	CARBO6

- 20 La synthèse des produits de formules générales I, reportés dans les
 tableaux I à V, est présentée d'une manière détaillée ci-après.

EXEMPLE 1

- 25 1-méthylène-2-pentafluoropropionyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-β-
 carboline

Formule : C₁₆H₁₃N₂O₂F₅M = 360,28 g.mol⁻¹

- 30 A une solution de 10-méthoxyharmalan (150 mg) dans la pyridine
 (2 ml) on ajoute le PFPA (1,1 éq.). Après 5 min. de réaction on hydrolyse et on
 extrait par CH₂Cl₂. Le brut est ensuite flash-chromatographié (Eluant Et. de
 Pet / AcOEt ; 50/50). On récupère la 1-méthylène-2-pentafluoro-propionyl-6-
 méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-β-carboline (85 mg, rdt 35 %).

Point de fusion 148-50°C.

RMN : ¹H (CD₃COCD₃) : 2,98 (t 6Hz, 2H, H-4) ; 3,80 (s, 3H, OCH₃) ; 4,18 (t 6Hz,
 H-3) ; 5,39 (s large, 1H, H vin.) ; 5,71 (s, 1H, H vin.) ; 6,83 (dd 8,8 et

3Hz, H-8) ; 7,01 (d 3Hz, 1H, H-5) ; 7,26 (d 8,8Hz, 1H, H-7) ; 8,47 (s large, 1H, N-H).

^{13}C (CDCl_3) : 22,3 (C-4) ; 46,4 (t 3Hz, C-3) ; 56,0 (OCH_3) ; 101,1 et 103,3 (C vin. et C-5) ; 112,1 et 114,1 (C-7 et C-8) ; 112,2 (C-4a) ; 127,1 et 132,3 (C-5a et C-8a) ; 129,8 (C-1a) ; 134,7 (C-1) ; 154,8 (C-6).

Spectre de masse : m/z : 360 (M^+), 241, 213

Masse exacte :

calculée : 360,0897

trouvée : 360,0888

10 EXEMPLE 2

1-méthylène-2-trifluoroacétyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline

Formule : $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3\text{M} = 310,28 \text{ g.mol}^{-1}$

A une solution de 10-méthoxyharmalan (40 mg) dans la triéthylamine (1 ml) on ajoute le TFA (2,2 éq.). Après 15 min. de réaction à 0°C, on hydrolyse et on extrait par CH_2Cl_2 . Le brut est ensuite chromatographié sur plaque préparative (Eluant CH_2Cl_2). On récupère la 1-méthylène-2-trifluoroacétyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline (rdt 20 %).

Point de fusion 184°C.

20 RMN : ^1H (CD_3COCD_3) : 2,97 (t 5, 1Hz, 2H, H-4) ; 3,80 (s, 3H, OCH_3) ; 4,14 (t 5,1Hz, H-3) ; 5,37 (s large, 1H, H vin.) ; 5,70 (s, 1H, H vin.) ; 6,84 (dd 9,5 et 2,9Hz, H-8) ; 7,01 (d 2,9Hz, 1H, H-5) ; 7,26 (d 9,5Hz, 1H, H-7) ; 10,41 (s large, 1H, N-H).

25 ^{13}C (CDCl_3) : 22,1 (C-4) ; 46,4 (C-3) ; 56,0 (OCH_3) ; 101,1 et 103,6 (C vin. et C-5) ; 112,1 et 114,5 (C-7 et C-8) ; 112,2 (C-4a) ; 127,2 et 132,2 (C-5a et C-8a) ; 129,8 (C-1a) ; 136,4 (C-1) ; 154,8 (C-6).

Spectre de masse : m/z : 310 (M^+), 213, 185

Masse exacte :

calculée : 310,0929

30 trouvée : 310,0924

EXEMPLE 3

1-méthylène-2-formyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline

Formule : $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{M} = 242,27 \text{ g.mol}^{-1}$

35 A l'anhydride acétique (1 ml), refroidi à 0°C, on ajoute goutte à goutte l'acide formique (0,5 ml). L'ensemble est chauffé 15 min. à 50°C. Après refroidissement rapide à 0°C, on additionne lentement et par petites portions

le 10-méthoxyharmalan, (200 mg), le milieu est laissé agiter 2h. Le brut est ensuite porté à sec et après séparation par chromatographie (Eluant AcOEt / Et. de Pet. ; 50/50) on obtient la 1-méthylène-2-formyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline.

5 Point de fusion 180-1°C.

RMN : ^1H (CDCl_3) : 2,89 (t, 2H, H-4) ; 3,84 (s, 3H, OCH_3) ; 4,06 (t, H-3) ; 4,84 et 4,89 (2s, 2H, H vin.) ; 6,91 (d, 1H, H-7) ; 6,91 (s, 1H, H-5) ; 7,21 (d, 1H, H-8) ; 8,27 (s large, 1H, N-H), 8,7 (s, 1H, H formyl).

Spectre de masse : m/z : 242 (M^+), 213 (100), 199, 170.

10 EXEMPLE 4

1-méthylène-2-acétyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline

Formule : $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ M = 256,30 g.mol $^{-1}$

A une solution de 10-méthoxyharmalan (1 mmol) dans la pyridine (2 ml) on ajoute l'anhydride acétique (1,1 éq). Après hydrolyse acide et
15 extraction à l'acétate d'éthyle, le brut est flash-chromatographié (Eluant AcOEt / Et. de Pet. ; 50/50). La 1-méthylène-2-acétyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline éluée en premier.

Point de fusion 196-8°C.

20 RMN : ^1H (CDCl_3) : 2,29 (s, 3H, NCOCH_3) ; 2,85 (t 6Hz, 2H, H-4) ; 3,85 (s, 3H, OCH_3) ; 4,12 (t 6Hz, H-3) ; 4,97 (s large, 1H, H vin.) ; 5,35 (s, 1H, H vin.) ; 6,89 (dd 8 et 2Hz, H-7) ; 6,91 (s, 1H, H-5) ; 7,22 (d 8,6Hz, 1H, H-8) ; 8,47 (s large, 1H, N-H).

25 ^{13}C (CDCl_3) : 17,6 et 22,9 (C-4 et CH_3 amide) ; 43,6 (C-3) ; 56,0 (OCH_3) ; 101,1 et 101,3 (C vin. et C-5) ; 111,9 et 114,1 (C-7 et C-8) ; 113,9 (C-4a) ; 127,3 et 132,3 (C-5a et C-8a) ; 130,5 (C-1a) ; 138,1 (C-1) ; 154,6 (C-6) ; 170,2 (C=O).

Spectre de masse : m/z : 256 (M^+), 213 ($\text{M}-\text{COCH}_3$), 185, 170.

Masse exacte :

calculée : 256,1212

30 trouvée : 256,1208

EXEMPLE 5

1-méthylène-2-propionyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline

Formule : $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ M = 270,33 g.mol $^{-1}$

A une solution de 10-méthoxyharmalan dans la pyridine on ajoute
35 l'anhydride propionique. Après hydrolyse acide et extraction à l'acétate

d'éthyle, le brut est ensuite flash-chromatographié (Eluant AcOEt / Et. de Pet. ; 50/50). La 1-méthylène-2-propionyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline éluée en premier.

Point de fusion 174-75°C.

- 5 RMN : ^1H (CDCl_3) : 1,96 (t, 3H, CH_3 éthyle) ; 2,63 (q, 2H, CH_2 éthyle) ; 2,83 (t, 2H, H-4) ; 3,85 (s, 3H, OCH_3) ; 4,12 (t, 2H, H-3) ; 5,01 (s large, 1H, H vin.) ; 5,37 (s, 1H, H vin.) ; 6,88 (dd, H-7) ; 6,91 (s, 1H, H-5) ; 7,22 (d, 1H, H-8) ; 8,53 (s large, 1H, N-H).
- 10 ^{13}C (CDCl_3) : 10,1 (CH_3 éthyle) ; 21,7 (C-4) ; 27,6 (CH_2 éthyle) ; 43,9 (C-3) ; 56,0 (OCH_3) ; 100,9 et 101,0 (C vin. et C-5) ; 112,0 et 114,1 (C-7 et C-8) ; 113,0 (C-4a) ; 127,0, 130,0 et 132,0 (C-5a, C-8a, C-1a) ; 137,0 (C-1) ; 154,5 (C-6) ; 174,0 (C=O).

Spectre de masse : m/z : 270 (M^+), 213 (100), 170.

Masse exacte :

- 15 calculée : 270,1368
trouvée : 270,1364

EXEMPLE 6

1-méthylène-2-butyryl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline

Formule : $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ M = 284,35 g.mol⁻¹

- 20 A une solution de 10-méthoxyharmalan (1 mmol) dans la pyridine (2 ml) on ajoute l'anhydride butyrique (1,1 éq.). Après hydrolyse acide et extraction à l'acétate d'éthyle, le brut est ensuite flash-chromatographié (Eluant AcOEt / Et. de Pet. ; 50/50). La 1-méthylène-2-butyryl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline éluée en premier.

- 25 Point de fusion 188-190°C.

- RMN : ^1H (CDCl_3) : 0,91 (t, 3H, CH_3 propyle) ; 1,69 (m, 2H, CH_2 éthyle) ; 2,58 (m, 2H, CH_2 -CO) ; 2,83 (t, 2H, H-4) ; 3,85 (s, 3H, OCH_3) ; 4,13 (t, 2H, H-3) ; 5,01 (s large, 1H, H vin.) ; 5,35 (s, 1H, H vin.) ; 6,88 (dd, H-7) ; 6,91 (s, 1H, H-5) ; 7,23 (d, 1H, H-8) ; 8,46 (s large, 1H, N-H).
- 30 ^{13}C (CDCl_3) : 13,8 (CH_3 propyle) ; 19,3 (CH_2CH_3) ; 21,8 (C-4) ; 36,2 (CH_2CON) ; 43,9 (C-3) ; 55,9 (OCH_3) ; 101 et 101,6 (C vin. et C-5) ; 112 et 114 (C-7 et C-8) ; 113,5 (C-4a) ; 127,3, 130,7 et 132,2 (C-5a, C-8a, C-1a) ; 137,8 (C-1) ; 154,5 (C-6) ; 173,2 (C=O).

Spectre de masse : m/z : 284 (M^+), 270, 213 (100), 170.

- 35 Masse exacte :

calculée : 284,1525

trouvée : 284,1522

EXEMPLE 7

1-méthylène-2-cyclopropylcarbonyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-
5 β -carboline

Formule : $C_{17}H_{18}N_2O_2M = 282,34 \text{ g.mol}^{-1}$

A une solution de 10-méthoxyharmalan dans le dichlorométhane
anhydre, on ajoute le chlorure de cyclopropylcarbonyle. La solution devient
limpide et on laisse agiter pendant 1h à 0°C. Après évaporation du
10 dichlorométhane, on récupère la 1-méthylène-2-cyclopropylcarbonyl-6-
méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline, par chromatographie sur silice (Et.
de Pet. / AcOEt ; 50/50). (Le produit jaunit à la lumière).

Point de fusion 162-3°C.

RMN : 1H ($CDCl_3$) : 0,78 et 1,10 (2 m, 2H et 2H, 2 méthylène du
15 cyclopropane) ; 2,27 (m, 1H, CH du cyclopropane) ; 2,85 (t, 2H, H-4) ;
3,86 (s, 3H, OCH_3) ; 4,16 (t, H-3) ; 5,16 (s large, 1H, H vin.) ; 5,30 (s, 1H,
H vin.) ; 6,86 (dd, H-7) ; 6,92 (d, 1H, H-5) ; 7,24 (d, 1H, H-8) ; 8,09 (s
large, 1H, N-H).

^{13}C ($CDCl_3$) : 8,9, 13,3 et 14,1 (cyclopropyl) ; 21,7 (C-4) ; 43,7 (C-3) ;
20 55,9 (OCH_3) ; 100,8 et 101,0 (C vin. et C-5) ; 111,9 et 113,9 (C-7 et C-8) ;
113,3 (C-4a) ; 127,3 et 132,4 (C-5a et C-8a) ; 130,7 (C-1a) ; 137,8 (C-1) ;
154,4 (C-6) ; 173,6 (C=O).

Spectre de masse : m/z : 282 (M^{+}), 267, 213.

Masse exacte :

25 calculée : 282,1368

trouvée : 282,1370

EXEMPLE 81-méthylène-2-benzoyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carbolineFormule : $C_{20}H_{18}N_2O_2M = 318,37 \text{ g.mol}^{-1}$

30 A une solution de 10-méthoxyharmalan dans la pyridine on ajoute
l'anhydride benzoïque. Après hydrolyse acide et extraction acétate d'éthyle,
le brut est ensuite flash-chromatographié (Eluant AcOEt / Et. de Pet. ; 50/50).
La 1-méthylène-2-benzoyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline élue en
premier.

35 Point de fusion 192-3°C.

RMN : ^1H (CDCl_3) : 2,95 (t 6Hz, 2H, H-4) ; 3,86 (s, 3H, OCH_3) ; 4,20 (t 6Hz, H-3) ; 4,43 (s large, 1H, H vin.) ; 5,06 (s, 1H, H vin.) ; 6,87 (dd, H-7) ; 6,95 (d, 1H, H-5) ; 7,15 (d, 1H, H-8) ; 7,30-7,45 (m, 5H, H aromatiques de COC_6H_5) ; 8,33 (s large, 1H, N-H).

5 Spectre de masse : m/z : 318 (M^+), 289 (100), 213 ($\text{M}-\text{COC}_6\text{H}_5$), 170.

Masse exacte :

calculée : 318,1368

trouvée : 318,1370

EXEMPLE 9

10 1-méthylène-2-éthoxycarbonyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline

Formule : $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{M} = 286,33 \text{ g.mol}^{-1}$

A une solution de 10-méthoxyharmalan dans le dichlorométhane on ajoute la triéthylamine (1,5 éq.), l'ensemble est refroidi à 0°C . On ajoute alors, goutte à goutte, une solution (1/5 v/v) de chloroformiate d'éthyle dans
15 le dichlorométhane. L'ensemble est agité à 0°C jusqu'à disparition du produit de départ (2h). Après évaporation du solvant le brut est séparé sur plaque chromatographique (éluant AcOEt / Et. de Pet, 50/50).

Point de fusion $130-4^\circ\text{C}$.

RMN : ^1H (CDCl_3) : 1,27 (t, 3H, CH_3 de l'éthyle) ; 2,81 (t, 2H, H-4) ; 3,80 (s, 3H,
20 OCH_3) ; 4,01 (t, 2H, H-3) ; 4,20 (q, 2H, H-3) ; 5,34 (s, 1H, H vin.) ; 5,48 (s, 1H, H vin.) ; 6,79 (dd, H-7) ; 6,99 (d, 1H, H-5) ; 7,22 (d, 1H, H-8) ; 10,22 (s large, 1H, N-H).

EXEMPLE 10

1-méthylène-2-(N-phényl)carbamoyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -
25 carboline

Formule : $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{M} = 333,38 \text{ g.mol}^{-1}$

A une solution de 10-méthoxyharmalan dans l'éther anhydre on ajoute le phénylisocyanate. L'ensemble est agité pendant 1h30, puis chauffé 30 min. à 45°C . La 1-méthylène-2-(N-phényl)carbamoyl-6-méthoxy-1,2,3,4-
30 tétrahydro- β -carboline est récupérée par filtration puis lavée à l'éther.

Point de fusion $151-4^\circ\text{C}$.

RMN : ^1H ($\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$, 2/1) : 2,80 (m, 2H, H-6) ; 3,77 (s, 3H, OCH_3) ; 3,96 (m, H-7) ; 5,09 et 5,61 (2s, 2H, H-vin.) ; 6,86 (m, 1H, H-7) ; 7,29 (d, 1H, H-5) ; 7,48 (d, 1H, H-8) ; 8,48 et 11,09 (2s large, 2H, 2N-H).

35 Spectre de masse : m/z : 213 ($\text{M}-120 \text{ CONHC}_6\text{H}_5$), 170, 119.

EXEMPLE 111-méthylène-2-acétyl-6-méthoxy-9-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro- β -carbolineFormule : $C_{16}H_{18}N_2O_2M = 270,33 \text{ g.mol}^{-1}$

Dans un ballon de 25 ml on dissout la mélatonine (600 mg), dans du
 5 DMSO (2 ml), on ajoute ensuite de la potasse (6 pastilles ~300 mg). Après 15
 min. d'agitation on additionne l'iodure de méthyle (0,6 ml). L'ensemble est
 agité une nuit, dilué à l'eau, puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique 2N.
 Après extraction (dichlorométhane 3 fois), lavage à l'eau acide, séchage sur
 sulfate de magnésium et évaporation du solvant, on obtient la N-2-
 10 [(5-méthoxy-1-méthyl)indol-3-yl] éthyl acétamide FAB m/z 334 (MH⁺).

On effectue sur cette dernière une réaction de Bischler-
 Napieralski, avec du POCl₃ dans le toluène, pour obtenir le 1-méthyl-10-
 méthoxyharmalan.

A une solution de 1-méthyl-10-méthoxyharmalan dans la pyridine
 15 on ajoute l'anhydride acétique. Après hydrolyse acide et extraction à l'acétate
 d'éthyle, le brut est flash-chromatographié (Eluant AcOEt / Et. de Pet. ; 50/50).
 La 1-méthylène-2-acétyl-6-méthoxy-9-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 élue en premier.

Point de fusion 142-3°C.

20 RMN : ¹H (CDCl₃) : 2,14 (s, 3H, NCOCH₃) ; 2,79 (t, 2H, H-4) ; 3,80 (s, 3H,
 NCH₃) ; 3,88 (s, 3H, OCH₃) ; 4,02 (t 6Hz, H-3) ; 5,27 (s, 1H, H vin.) ; 5,69
 (s, 1H, H vin.) ; 6,89 (dd, H-7) ; 6,99 (s, 1H, H-5) ; 7,34 (d 8,6Hz, 1H,
 H-8).
¹³C (CDCl₃) : 21,6 et 22,4 (C-4 et CH₃ amide) ; 32,4 (CH₃-N) ; 43,3 (C-3) ;
 25 56,0 (OCH₃) ; 101 et 107,0 (C vin. et C-5) ; 110,3 et 114,0 (C-7 et C-8) ;
 113,5 (C-4a) ; 126 et 131,5 et 134,9 (C-5a, C-8a et C-1a) ; 138,9 (C-1) ;
 155 (C-6) ; 169,7 (C=O).

Spectre de masse : m/z : 270 (M⁺), 255, 227 (100), 213

Masse exacte :

30 calculée : 270,1368
 trouvée : 270,1370

EXEMPLE 121-méthylène-2-acétyl-6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carbolineFormule : $C_{16}H_{18}N_2O_3M = 286,33 \text{ g.mol}^{-1}$

35 A une solution de 10,11-diméthoxyharmalan dans la pyridine on
 ajoute l'anhydride acétique. Après hydrolyse acide et extraction à l'acétate

d'éthyle, le brut est flash-chromatographié (Euant AcOEt / Et. de Pet. ; 50/50). La 1-méthylène-2-acétyl-6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline éluée en premier.

RMN : ^1H (CDCl_3) : 2,27 (s, 3H, NCOCH_3) ; 2,82 (t 6Hz, 2H, H-4) ; 3,92 (s, 6H, 2OCH_3) ; 4,11 (t 6Hz, H-3) ; 4,90 (s large, 1H, H vin.) ; 5,20 (s, 1H, H vin.) ; 6,85 et 6,89 (2s, 2H, H-5 et H-8) ; 7,95 (s large, 1H, N-H).

Spectre de masse : m/z : 286 (M^+), 243, 229

Masse exacte :

calculée : 286,1317

trouvée : 286,1320

EXEMPLE 13

1-méthylène-2-acétyl-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline

Formule : $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{M} = 256,30 \text{ g.mol}^{-1}$

A une solution d'harmaline (200 mg) dans le dichlorométhane (30 mL) on ajoute le chlorure d'acétyle (1,2 éq.). Après 30 min. de réaction, on additionne la triéthylamine (1,5 éq.). Après 5 min., on hydrolyse et on extrait par CH_2Cl_2 . Le brut est ensuite flash-chromatographié (Euant AcOEt / Et. de Pét. ; 60/40). La 1-méthylène-2-acétyl-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline¹ éluée en premier (Rdt 50 %).

¹ O. Fisher, *Ber*, 1897, 30, 2481

Point de fusion 197-8°C.

RMN : ^1H (CDCl_3) : 2,21 (s, 3H, NCOCH_3) ; 2,77 (t 6Hz, 2H, H-4) ; 3,80 (s, 3H, OCH_3) ; 4,03 (t 6Hz, H-3) ; 5,03 (s, 1H, H vin.) ; 5,49 (s, 1H, H vin.) ; 6,70 (dd 8,6 et 2Hz, H-6) ; 6,87 (s large, 1H, H-8) ; 7,36 (d 8,6Hz, 1H, H-5) ; 10,25 (s large, 1H, N-H).

^{13}C (CD_3COCD_3) : 22,3 et 23,2 (C-4 et CH_3 amide) ; 44,4 (C-3) ; 56,0 (OCH_3) ; 95,3 (C-8) ; 101,1 (C vin.) ; 110,6 (C-6) ; 113,9 (C-4a) ; 120,5 (C-5) ; 122,4 (C-5a) ; 130,3 (C-1a) ; 139,4 et 139,6 (C-8a et C-1) ; 158,7 (C-7) ; 170,1 (C=O).

Spectre de masse : m/z : 256 (M^+), 213 ($\text{M}-\text{COCH}_3$), 186, 170.

EXEMPLE 14

1-méthylène-2-acétyl-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline

Formule : $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} = 226,27 \text{ g.mol}^{-1}$

A une solution d'harmaline (1 mmol) dans la pyridine (2 mL) on ajoute l'anhydride acétique (1,1 éq.). Après hydrolyse acide et extraction à

l'acétate d'éthyle, le brut est flash-chromatographié (Eluant AcOEt / Et. de Pet. ; 50/50). La 1-méthylène-2-acétyl-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline éluée en premier.

Point de fusion 220-2°C.

- 5 RMN : ^1H (CDCl_3) : 2,29 (s, 3H, NCOCH_3) ; 2,85 (t 6Hz, 2H, H-4) ; 4,12 (t 6Hz, H-3) ; 4,97 (s large, 1H, H vin.) ; 5,35 (s, 1H, H vin.) ; 6,9-7,5 (m, 4H, H aromatiques) ; 8,4 (s large, 1H, N-H).

EXEMPLE 15

1-méthylène-2-acétyl-7-méthoxy-1,2,3,4,5,10-hexahydroindol [2,3-c] azépine

- 10 Formule : $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ M = 270,33 g.mol⁻¹

a : Réaction de Fisher, puis substitution du OH par un Cl (PPh_3 , CCl_4) ;

b : Substitution nucléophile, KCN, 18-C-6 ;

c : Réduction du nitrile, LiAlH_4 , H_2SO_4 ;

d : Acylation, anhydride acétique/pyridine ;

- 15 e : Réaction de Bischler-Napieralski ;

f : Acylation, anhydride acétique/pyridine.

Point de fusion 190-3°C.

- 20 RMN : ^1H (CDCl_3) : 2,14 (m, 2H, H-4) ; 2,19 (s, 3H, NCOCH_3) ; 2,78 (t, 2H, H-4) ; 3,78 (t, 2H, H-3) ; 3,86 (s, 3H, OCH_3) ; 5,03 (s, 1H, H vin.) ; 5,34 (s, 1H, H vin.) ; 6,89 (d, 1H, H-8) ; 6,97 (s, 1H, H-6) ; 7,20 (d, 1H, H-9) ; 8,47 (s large, 1H, N-H).

EXEMPLE 16

6-méthoxy-1-méthylène-2-acétyl-2-aza-1,2,3,4-tétrahydrophénanthrène

Formule : $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ M = 267,32 g.mol⁻¹

- 25 La 2-(7-méthoxynapht-1-yl)éthylamine (1,35 mmol), est dissoute dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (10 ml HCl 0.1N). On ajoute ensuite 71 μl d'éthanal. L'ensemble est chauffé à 70°C pendant 3 heures. Après refroidissement, le milieu est dilué avec 10 ml d'eau, puis lavé avec de l'éther (10 ml). La phase aqueuse est alcalinisée par ajout de 20 ml de soude à 20 %, et extraite par le dichlorométhane. Le brut obtenu par évaporation du dichlorométhane est dissout dans du THF anhydre. A l'ensemble refroidi à 0°C, on ajoute par petites portions et pendant 35 minutes le KMnO_4 (3,34 g). Le mélange est agité pendant 1h puis filtré. Après évaporation du solvant on obtient le 6-méthoxy-1-méthyl-2-aza-3,4-dihydrophénanthrène qui, par
- 35 acylation (Anhydride acétique, Pyridine) conduit au 6-méthoxy-1-méthylène-

2-acétyl-2-aza-1,2,3,4-tétrahydrophénanthrène.

Point de fusion 171-2°C.

RMN : ^1H (CDCl_3) : 2,24 (s, 3H, CH_3CO) ; 3,19 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$) ; 3,92 (s, 3H, OCH_3) ; 4,15 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 5,14 et 5,89 (2s, 2H vinyliques) ; 7,17 (d et s, 2H, H-5 et H-7) ; 7,60 et 7,61 (2s, 2H, H-9 et H-10) ; 7,72 (d, 1H, H-8).

SM m/z : 267 (M^+), 224, 210, 194, 165, 152.EXEMPLE 17

7-méthoxy-1-méthylène-2-acétyl-2-aza-1,2,3,4-tétrahydrophénanthrène

Formule : $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{M} = 267,32 \text{ g.mol}^{-1}$

Synthèse identique à l'exemple 16 à partir de la 2-(6-méthoxynapht-1-yl) éthylamine.

Point de fusion 174-5°C.

RMN : ^1H (CDCl_3) : 2,23 (s, 3H, CH_3CO) ; 3,22 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$) ; 3,93 (s, 3H, OCH_3) ; 4,13 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 5,10 et 5,84 (2s, 2H vinyliques) ; 7,13 (d, 1H, H-8) ; 7,21 (dd, 1H, H-6) ; 7,63 et 7,67 (2d, 2H, H-9 et H-10) ; 7,84 (d, 1H, H-5).

SM m/z : 267 (M^+), 224, 210, 181, 153.

Masse exacte :

calculée : 267,1259

trouvée : 267,1260

EXEMPLE 181-méthyl-2-acétyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carbolineFormule : $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{M} = 258,32 \text{ g.mol}^{-1}$

L'adrénoglomérulotropine¹ (111 mg) est mise en solution dans le dichlorométhane anhydre (3 ml) contenant de la triéthylamine (0,08 ml). Au milieu refroidi à 0°C, on ajoute goutte à goutte le chlorure d'acétyle (0,035 ml) en solution dans le dichlorométhane (1 ml), le tout est laissé agiter deux heures à température ambiante. Après évaporation du solvant le brut est chromatographié sur plaque de silice (Eluant AcOEt / Et. de Pet. ; 50/50). On obtient ainsi la 1-méthyl-2-acétyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline.

¹ Merk Index 9^{ème} Ed. p161.

Point de fusion 198-200°C.

RMN : ^1H (CDCl_3) : 1,45 et 1,51 (2d, 3H, CH_3 en position 1) ; 2,23 (s, 3H, méthyl de l'amide) ; 2,76 (m, 2H, H-4) ; 3,46 et 3,93 (m, 2H, H-3) ; 3,82 (s, 3H, OCH_3) ; 4,95 et 5,73 (2q, 1H, H-1) ; 6,83 (dd, H-7) ; 6,9 (s, 1H,

H-5) ; 7,18 (d, 1H, H-8) ; 8,5 (s large, 1H, N-H).

Spectre de masse : m/z : 258 (M⁺), 243, 215, 201(100).

Masse exacte :

calculée : 258,1368

5 trouvée : 258,1370

EXEMPLE 19

1-(2-oxa)propyl-2-acétyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-β-carboline.

Formule : C₁₆H₂₀N₂O₃M = 288,34 g.mol⁻¹

A la 5-méthoxytryptamine (256 mg) en solution dans l'eau
10 (9 ml) on ajoute successivement l'acide chlorhydrique (0,1 ml) et le
1,1,2-triméthoxyéthane (0,17 ml). Le tout est chauffé au reflux pendant 3h. On
dilue ensuite le milieu avec une solution d'acide chlorhydrique (0,5 N, 40 ml).
La phase aqueuse est lavée avec de l'acétate d'éthyle, puis traitée par une
solution de soude à 30 % jusqu'à pH basique. On extrait ensuite trois fois au
15 chloroforme. Après évaporation, on obtient le 1-(2-oxo)propyl-6-méthoxy-
1,2,3,4-tétrahydro-β-carboline.

Le traitement de ce dernier par le chlorure d'acétyle dans le
dichlorométhane en présence de triéthylamine et à 0°C, conduit, après
séparation par chromatographie, à la 1-(2-oxa)propyl-2-acétyl-6-méthoxy-
20 1,2,3,4-tétrahydro-β-carboline.

Point de fusion 170-1°C.

RMN : ¹H (CDCl₃) : 2,21 (s, 3H, CH₃ amide) ; 2,75 (m, 2H, H-4) ; 3,37 (s, 3H,
OCH₃ sur chaîne oxapropyl) ; 3,83 (s, 3H, OMe en 6) ; 3,54-4,06 (m,
4H, H-3 et CH₂-O) ; 5,02 et 5,74 (2t, 1H, H-1.) ; 6,83 (dd, H-7) ; 6,92 (d,
25 1H, H-5) ; 7,19 (d, 1H, H-8) ; 8,53 (s large, 1H, N-H).

Spectre de masse : m/z : 288 (M⁺), 256, 213, 201(100).

Masse exacte :

calculée : 288,1473

trouvée : 288,1470

30 EXEMPLE 20

1-trifluoroacétylméthylène-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-β-carboline

Formule : C₁₅H₁₃N₂O₂F₃M = 310,27 g.mol⁻¹

Produit secondaire obtenu lors de la préparation de CARBO4
(1-méthylène-2-trifluoroacétyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-β-carboline).

35 La 1-trifluoroacétylméthylène-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-β-
carboline élue après la 1-méthylène-2-trifluoroacétyl-6-méthoxy-1,2,3,4-

tétrahydro- β -carboline.

Point de fusion 170-4°C.

RMN : ^1H (CDCl_3) : 3,10 (t, 2H, H-4) ; 3,81 (m, 5H, OCH_3 et H-3) ; 5,91 (s, 1H, H vin.) ; 6,98 (dd, 1H, H-7) ; 7,14 (d, 1H, H-5) ; 7,35 (d, 1H, H-8) ; 10,5 et 10,86 (2s larges, H-N).

Spectre de masse : m/z : 310 (M^+), 241 (100), 121.

Masse exacte :

calculée : 310,0929

trouvée : 310,0927

10 EXEMPLE 21

1-(éthoxycarbonyl)méthylène-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline

Formule : $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{M} = 286,33 \text{ g.mol}^{-1}$

ENA2 est obtenu par une réaction de Bischler-Napieralski sur le N-[2-(5-méthoxy-indol-3-yl)éthyl] éthoxycarbonylacétamide. Ce dernier est obtenu par condensation du malonate de diéthyle sur la 5-méthoxytryptamine.

RMN : ^1H (CDCl_3) : 1,29 (t, 3H, CH_3 éthoxy) ; 2,95 (t, 2H, H-4) ; 3,56 (td, 2H, H-3) ; 3,86 (s, 3H, OCH_3) ; 4,17 (q, 2H, CH_2 éthoxy) ; 4,88 (s large, 1H, H vin.) ; 6,94 (d, H-7) ; 6,96 (s, 1H, H-5) ; 7,26 (d, 1H, H-8) ; 8,04 et 8,30 (2s larges, 2H, N-H).

Spectre de masse : m/z : 286 (M^+), 240 (100), 225, 184

EXEMPLE 22

9-méthoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo [2,3-a] quinolizin-4-one

Formule : $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{M} = 268,31 \text{ g.mol}^{-1}$

On chauffe à 175°C, un mélange de 5-méthoxytryptamine (420 mg) et du glutarate de diéthyle (460 mg), pendant 18h. La séparation sur colonne (éluant AcOEt), fournit l'amide ester 2. Ce dernier est traité par une trace d'acide paratoluènesulfonique dans du xylène, l'eau formée est éliminée à l'aide d'un Dean Stark. Après 9h de reflux et séparation sur plaque de silice on obtient le N-[2-(5-méthoxy)indol-3-yléthyl]] glutarimide.

A une solution de N-[2-(5-méthoxy)indol-3-yléthyl]] glutarimide (100 mg) dans le xylène à reflux on ajoute l'anhydride phosphorique (1,5 g) sous agitation. Après 5 heures de reflux, le milieu réactionnel est filtré. Le solide est repris à l'eau, alcalinisé (KOH, 40 %), puis extrait à l'acétate d'éthyle. Après élimination du solvant la 9-méthoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo [2,3-a] quinolizin-4-one est purifiée sur plaque de silice. (Euant AcOEt / Et. de

Pet. 50/50).

Point de fusion 212-4°C.

RMN : ^1H (CDCl_3) : 2,46 et 2,63 (2 m, 1H et 3H, 2H-2 et 2H-3) ; 2,87 (m, 2H, H-6) ; 3,85 (s, 3H, OCH_3) ; 4,10 (m, H-7) ; 5,50 (t, 1H, H-1) ; 6,87 (m, 1H, H-10) ; 6,94 (s, 1H, H-8) ; 7,22 (d, 1H, H-11) ; 11,67 (s large, 1H, H-12).

Spectre de masse : m/z : 268 (M^+), 216, 187, 173, 159 (100).

Masse exacte :

Calculée : 268,1211

trouvée : 268,1210

10 EXEMPLE 23

2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo [2,3-a] quinolizin-4-one

Formule : $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \text{M} = 238,28 \text{ g.mol}^{-1}$

Préparation : Ref. G. C. Morrison, W. Cetenko, J. Shavel Jr ; *J. Chem. Soc.* 1964, 2771.

15 RMN : ^1H (CDCl_3) : 2,49 et 2,60 (2 m, 4H, H-2 et H-3) ; 2,91 (t, 2H, H-6) ; 4,12 (m, H-7) ; 5,51 (t, 1H, H-1) ; 7,12 et 7,26 (2t, 2H, H-9 et H-10) ; 7,35 et 7,53 (2t, 2H, H-8 et H-11) ; 8,03 (s large, 1H, H-12)

Spectre de masse : m/z : 238 (M^+), 223, 209, 195, 167

EXEMPLE 24

20 2-acétyl-6-méthoxy-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline

Formule : $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3 \text{M} = 258,27 \text{ g.mol}^{-1}$

Réf : I. J. Pachter, R. J. Mohrbacher, D. E. Zacharias, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 635 (1961).

Point de fusion 215-220°C.

25 RMN : ^1H (DMSO D-6) : 2,52 (s, 3H, NCOCH_3) ; 2,99 (s large, 2H, H-4) ; 3,78 (s, 3H, OCH_3) ; 4,22 (s large, H-3) ; 6,95 (m, 1H, H-7) ; 7,02 (s, 1H, H-5) ; 7,31 (d, 1H, H-8) ; 11,67 (s large, 1H, N-H).

ACTIVITE BIOLOGIQUE

30 Les effets hypnotiques et sédatifs des dérivés, selon l'invention, préparés ci-dessus (dont les résultats des tests sont indiqués dans le Tableau I ci-après), ont été comparés à ceux de trois produits de référence, le diazépam, le pentobarbital sodique, la mélatonine ainsi qu'à 2 composés psycho-stimulants à propriétés hallucinogènes : le 10-méthoxy harmalan et
35 l'harmaline qui sont des 3,4-dihydro- β -carboline, chez des poussins de souche chair label JA657, âgés de 10 à 14 jours. Les animaux sont soumis à

des programmes d'éclairage alterné comportant 12 h d'obscurité (20 h à 8 h) et 12 h d'éclairage (8 h à 20 h). La température d'ambiance est de 25°C pendant la première semaine d'élevage des poussins et de 22°C à partir de la deuxième semaine. Pendant la journée, l'éclairage est assuré par une

5 lampe halogène (300 W), placée à 30 cm au-dessus du plancher du vivarium. Pendant les tests, les poids vifs des poussins ont varié entre 85 et 120 g. Les tests sont réalisés entre 14 et 15 h. Les poussins sont allotés par groupes de 3, dans des vivariums identiques de 30 cm x 50 cm x 30 cm. Les produits testés sont administrés par voie intramusculaire (IM) dans le muscle pectoral

10 majeur, en solution hydro-éthanolique (mélange éthanol/eau distillée, 50/50, V/V), à raison de 0,2 ml de solution éthanolique pour 100 g de poids vif. Les doses administrées pour les produits testés (nouveaux composés de l'invention et substances de référence) varient de 0,5 μ Moles à 5 μ Moles pour 100 g de poids vif. Le placebo correspond à 0,2 ml du mélange éthanol/eau distillée

15 (aa) pour 100 g de poids vif. L'éthanol étant utilisé comme solvant, son effet a été comparé préalablement à celui du soluté physiologique (soluté NaCl à 0,9 p. 100) ou de l'eau distillée.

Les solutions hydro-éthanoliques des produits testés ont été préparées extemporanément par dilution successive d'une solution mère,

20 obtenue à partir de 5 à 50 μ M de produit exactement pesées, additionnées de 1 ml d'éthanol pur, agitées aux ultrasons, puis complétées à 2 ml avec 1 ml d'eau distillée pour préparation injectable. Dans le Tableau VII sont présentés les résultats obtenus après administrations IM de doses comprises entre 0,5 et 5 μ Moles de produits testés, en solution dans 0,2 ml du mélange éthanol/eau

25 distillée, pour 100 g de poids vif. Pour chaque poussin, le volume injecté est ajusté, en fonction du poids vif réel, à 0,2 ml pour 100 g de poids vif.

Les paramètres observés sont l'activité locomotrice et l'état de veille des poussins pendant 2 h, soit l'équivalent des 6 cycles théoriques veille-sommeil du poussin de cet âge. Ils sont enregistrés par caméra vidéo

30 pendant 90 minutes, les 30 premières minutes étant le temps d'adaptation au dispositif.

Cinq stades de vigilance ont été définis :

- stade 1 : veille active ;
- stade 2 : animal couché, maintien de la tête avec tonicité, oeil ouvert ;
- 35 - stade 3 : sommeil léger, animal assoupi : oeil fermé avec ouverture intermittente, posture immobile non modifiée par la stimulation ;

- stade 4 : sommeil profond couché : relâchement du cou, posture caractéristique tête sous l'aile ou en arrière ;

- stade 5 : sommeil debout : oeil fermé, immobile, tête tombante (catatonique).

5 Ces cinq stades correspondent approximativement aux stades de vigilance et de sommeil définis à l'examen des tracés électro-encéphalographiques dans cette espèce. La correspondance est la suivante :

. sommeil profond couché : stade 4 = "slow wave sleep" (SWS)

. sommeil debout = "sleep-like state I" (SLSI).

10 Le stade 3, assoupi, pourrait correspondre à des phases de sommeil paradoxal, avec agitation de la tête, par exemple.

L'observation des poussins est réalisée par un observateur entraîné avec un contrôle vidéo continu pendant au moins 1 heure après le réveil des animaux.

15 Deux stimuli ont été utilisés pour confirmer les observations du comportement des poussins à intervalles réguliers :

- le bruit causé par le choc d'un objet en plastique sur la vitre du vivarium, comparable à celui du bec d'un poussin sur la vitre, correspond à un stimulus modéré. Il est pratiqué à chaque période d'observation (soit toutes les 5 minutes) ;

20 - et la présentation d'une mangeoire métallique remplie avec l'aliment habituel, laissée 2 minutes dans le vivarium. Il s'agit d'un stimulus puissant faisant appel à la vision, l'ouïe et l'odorat. Elle est pratiquée toutes les 15 minutes, c'est-à-dire 6 fois, au moins, à chaque essai.

25 Le réveil est défini par l'apparition du comportement élaboré conscient de recherche et consommation de nourriture ou de boisson.

Le Temps de Sommeil (TS) est défini par la somme des durées des phases de sommeil léger (stade 3), sommeil profond (stade 4) et sommeil debout (stade 5). Le Temps de Sédation, postérieur au réveil, correspond au stade 2.

30 Le Temps d'Assoupissement (TA) est égal (à 1 minute près) au temps nécessaire au passage d'état de veille active (stade 1) à un état non vigile (stades 3, 4 et 5).

35 Les effets hypnotiques et sédatifs des produits d'essai, sur l'activité diurne de poussins, âgés de 10 à 14 jours, soumis à un programme d'éclairement permanent dès la naissance pendant 48 h, puis à un programme d'éclairement alterné de 12 h de jour (8 h - 20 h) et 12 h

d'obscurité (20 h - 8 h) jusqu'au jour de l'essai, sont reportés au Tableau VII ci-après. Les tests sont réalisés le jour entre 14 h et 15 h.

- 5 Pour chaque produit testé, plusieurs séries de mesures ont été réalisées sur des lots de 3 animaux, chaque valeur indiquée est la moyenne dans chaque lot de 3 poussins. Lorsque le nombre de lots est supérieur ou égal à 2, les chiffres indiqués sont les valeurs moyennes limites observées.

TABLEAU VII

	COMPOSE	DOSE (μ M/100g)	DOSE (mg/kg)	TA (min.)	TS (min.)	Temps de Sédation (min.)
5	Placebo	(20 lots)		NA	0	10 - 65
	Mélatonine	0,5	1,16	NA	0	Non déterminé
		1 (5 lots)	2,32	NA	0	16 - 36
		2 (5 lots)	4,64	NA	0	47 - 105
	Pentobarbital	0,5 (3 lots)	1,24	NA	0	Non déterminé
10		1	2,48	13	36	Non déterminé
	Diazépam	0,5 (4 lots)	1,42	3 - 6	10 - 50	Non déterminé
		1 (10 lots)	2,85	2 - 7	24 - 70	17 - 20
		2 (3 lots)	5,69	2 - 5	81 - 100	14 - 15
	10-méthoxy harmalan	1,4	3	NA	0	0
15	Harmaline	1,4	3	NA	0	0
	<u>1</u>	0,5	1,80	NA	0	35
		1	3,60	9	29	1
	<u>2</u>	0,5	1,55	10	< 7	30
		1	3,10	7	7	43
20	<u>3</u>	2	4,85	5 - 5	25 - 60	32 - 63
	<u>4</u>	0,5 (3 lots)	1,28	4 - 8	2 - 48	12 - 38
		1 (8 lots)	2,56	2 - 9	36 - 65	3 - 4
		2 (10 lots)	5,12	4 - 11	40 - 70	22 - 25
		5 (4 lots)	12,80	2 - 7	58 - 90	13 - 25
25	<u>5</u>	1	2,70	3 - 5	40 - 57	17 - 31
	<u>6</u>	1	2,84	4 - 6	67 - 85	2 - 18
	<u>7</u>	2	5,65	5 - 8	37 - 80	12 - 47
	<u>8</u>	2	6,37	10 - 10	20 - 30	65 - 70
	<u>9</u>	1	2,86	NA - 10	0 - < 5	21 - 26
30	<u>10</u>	2	6,67	5 - 10	40 - 56	21 - 23
	<u>11</u>	2	5,40	5 - 6	51 - 60	16 - 23
	<u>13</u>	0,5	1,28	NA	0	8
		1	2,56	11	30	8
	<u>14</u>	1	2,26	NA	0	12
35	<u>15</u>	2	5,40	9 - 10	18 - 33	7 - 14
	<u>16</u>	2	5,35	11 - 11	30 - 56	4 - 10
	<u>17</u>	2	5,35	NA	0	50 - 60
	<u>18</u>	2	5,17	7 - 11	30 - 54	6 - 15
	<u>19</u>	2	5,77	7 - 10	35 - 51	8 - 23
40	<u>20</u>	1	3,10	6 - 7	26 - 69	1 - 25
	<u>22</u>	2	5,37	4 - 7	52 - 72	2 - 5
	<u>24</u>	1	2,58	NA - 5	0 - 8	21 - 23

45 Légendes :

- NA : non applicables, les animaux restent vigiles pendant toute la période de l'observation ;

- TA : temps d'assoupissement égal au temps nécessaire pour passer de l'état de veille active à un état non vigile ;
 - TS : temps de sommeil, égal à la durée de la période de sommeil allant de l'endormissement au réveil ;
- 5 - Temps de Sédation : postérieur au réveil, période d'inactivité correspondant au stade 2 défini ci-dessus.

Dans les conditions de réalisation du test (horaires d'administration, pendant la phase d'éclairement des animaux, entre 14 h et 15 h) l'activité hypnotique de la mélatonine est nulle.

- 10 En soumettant successivement des poussins à des programmes d'éclairements alterné et permanent, nous avons démontré expérimentalement que la mélatonine n'a pas d'activité hypnotique directe, propre à sa structure. Son activité hypnotique dépend de l'activité de l'Enzyme N Acétyl Transférase (NAT) dans la glande pinéale du poussin au moment de
- 15 l'administration de la mélatonine. L'enzyme NAT est une enzyme d'acétylation. En présence de l'enzyme NAT dans la glande pinéale du poussin, l'administration IM de mélatonine induit un effet hypnotique de forte intensité (temps de sommeil compris entre 250 et 300 minutes pour une dose égale à 1 μ M de mélatonine / 100 g de poids vif). La mélatonine est donc le
- 20 précurseur de métabolites acétylés à activité hypnotique directe, parmi lesquels figure le composé 4.

- Contrairement à la mélatonine, tous les dérivés de l'invention décrits ci-dessus ont des activités hypnotiques et sédatives directes, qui sont indépendantes de l'heure d'administration, c'est-à-dire du taux de l'enzyme
- 25 N-Acétyl Transférase dans le SNC.

Les résultats obtenus montrent, pour les dérivés selon l'invention, un effet hypnotique supérieur à celui des produits de référence (pentobarbital, mélatonine) et équivalent ou même supérieur à celui du diazépam.

- 30 Les dérivés selon l'invention sont donc particulièrement avantageux pour le traitement de maladies liées aux désordres de l'activité de la mélatonine.

- La présente invention concerne donc les dérivés de formule générale I, tels que définis précédemment pour leur utilisation en thérapie,
- 35 notamment pour le traitement de la dépression et des désordres psychiatriques, en particulier le stress, l'anxiété, la dépression, l'insomnie, la schizophrénie, les psychoses, l'épilepsie, mais également pour le traitement

des troubles du sommeil liés aux voyages ("jet lag"), des maladies neurodégénératives du système nerveux central comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, pour le traitement de cancers, ou encore comme contraceptif, ou comme analgésique.

5 Les analogues mélatoninergiques selon l'invention sont également utiles pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate, des cancers de la peau, les affections de la peau comme le psoriasis, l'acné, les mycoses, du glaucome, ainsi que pour augmenter les résistances immunitaires.

10 Ils sont également utiles pour prévenir les symptômes de la ménopause, les syndrômes pré-menstruels, les effets du vieillissement et la mort subite du nouveau-né.

Ils sont également utiles en application vétérinaire pour réguler les naissances chez les animaux ruminants.

15 La présente invention concerne donc également les compositions pharmaceutiques adaptées pour l'administration des dérivés de formule générale I, notamment par voie orale, parentérale, rectale, sous la forme de capsules, comprimés, gélules, solutions buvables, solutions injectables, y compris les formes retard et les pansements à libération prolongée pour l'administration transdermique du principe actif, les spray nasals, ou les
20 formulations topiques (crème, émulsion, etc.), comprenant un dérivé de formule générale I selon l'invention et au moins un excipient acceptable pharmaceutiquement.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont avantageusement dosées pour délivrer le principe actif en une seule "prise".
25 Pour une administration par voie orale, les doses unitaires efficaces sont comprises entre 0,1 µg et 500 mg.

Pour une administration intraveineuse, les doses unitaires efficaces sont comprises entre 0,1 µg et 100 mg.

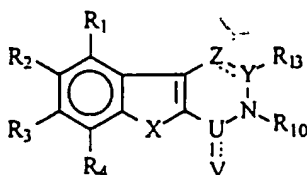
30 Les analogues mélatoninergiques selon l'invention sont également utiles en cosmétique, notamment pour la protection de la peau contre le vieillissement, mais également contre la chute des cheveux.

La présente invention concerne donc également une composition cosmétique comprenant un dérivé de formule générale I selon l'invention.

35 Les compositions cosmétiques selon l'invention sont formulées d'une manière appropriée, pour leur application topique, notamment sous la forme de pommades, crèmes, émulsions, onguents, lotions, etc.

REVENDICATIONS

1. Dérivés de carbolines de formule générale I



I

5

dans laquelle

- X - représente un radical divalent de formule $> N - R_5$ ou $- R_6C = CR_7 -$

$R_8 \qquad R_8$

10

$> U = V$ représente un radical divalent de formule, $> = <$, $> C <$ ou $> C = O$

$R_9 \qquad R_9$

- Z \equiv Y - représente un radical alkylène, saturé ou insaturé, comprenant 1, 2 ou 3 carbones,

15

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, alkoxy inférieur, aryloxy, aralkoxy inférieur, halogéno, nitro ou une chaîne aliphatique insaturée,

20

R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, aryle, aralkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkyl-(inférieur)-carbonyle, ou perhalogénoalkyl-(inférieur)-carbonyle, alkyl inférieur oxycarbonyle, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylarylamino, diarylamino, alkylsulfonyl, arylsulfonyl,

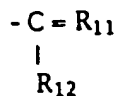
25

R_6 , R_7 , R_8 et R_9 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, perhalogénoalkyle inférieur aryle, aralkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy-alkyle inférieurs, formyle, alkyl-(inférieur)-carbonyle, alkyle-(inférieur)-carbonyloxy, perhalogénoalkyl-(inférieur)-carbonyle, perhalogénoalkyl-(inférieur)-carbonyloxy, alkyle-(inférieur)-oxycarbonyl, carboxyle, halogéno, carbonamide éventuellement substitué, alkylsulfonyl, arylsulfonyl ou une chaîne aliphatique insaturée,

30

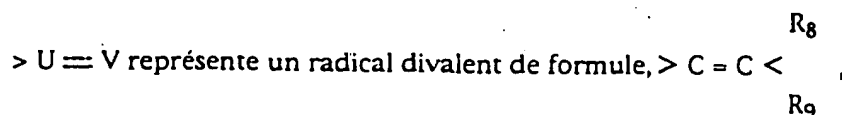
R_6 et R_7 , R_5 et R_8 , R_8 et R_9 peuvent être liés pour former un cycle,

R_{10} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, aryle, une chaîne aliphatique insaturée, aralkyle ou un radical du type de formule



- R_{11} représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un radical N- R_{14} .
- 5 R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, aryle, aralkyle inférieur, une chaîne aliphatique insaturée, chacun éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes, un radical perhalogénoalkyle inférieur, un radical amino, alkyl-(inférieur)-amino, dialkyl-(inférieur)-amino, arylamino, diarylamino, aralkylamino ou aryl-
- 10 alkylamino, arylcarbonyle, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle ou un radical alkoxy inférieur,
- R_{13} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, cycloalkyle, carboxyle, alkyl-(inférieur)-oxycarbonyl, carbonamide éventuellement substitué, ou une chaîne aliphatique insaturée,
- 15 R_{14} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, une chaîne aliphatique insaturée, aralkyle inférieur ou aryl,
- R_1 - R_2 , R_2 - R_3 , R_3 - R_4 pouvant faire partie d'un autre cycle, aromatique ou non, avec ou sans hétéroatome,
- R_9 et R_{12} pouvant être liés pour former un cycle, saturé ou insaturé,
- 20 comportant au moins 5 atomes et de préférence 6, ce cycle pouvant comporter plusieurs hétéroatomes et être substitué par un ou des groupes pouvant être indépendamment l'un de l'autre, un radical hydroxyle, un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur, aryloxy, aralkoxy inférieur, halogéno, nitro ou une chaîne aliphatique insaturée,
- 25 leurs racémiques, leur énantiomères purs, ou leurs mélanges en toutes proportions, et leurs sels thérapeutiquement acceptables,
- à l'exception des dérivés de formule générale I pour lesquels
- $$\begin{array}{c} R_8 \\ > U = V \text{ représente un radical divalent de formule, } > C = C < \\ R_9 \end{array}$$
- 30 R_8 et R_9 représentent un atome d'hydrogène,
- X - représente un radical divalent de formule $> N - R_5$,
- R_1 , R_2 , R_5 et R_{13} représentent un atome d'hydrogène,
- R_3 représente un radical méthoxy,
- 35 R_4 représente un radical nitro, et
- R_{10} représente un radical méthylcarbonyle ou phénylcarbonyle,

à l'exception des dérivés de formule générale I pour lesquels



5 R_8 et R_9 représentent un atome d'hydrogène,

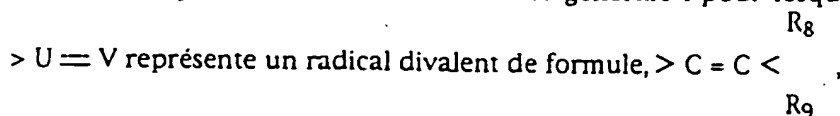
- X - représente un radical divalent de formule $> \text{N} - \text{R}_5$,

R_1 à R_5 et R_{13} représentent un atome d'hydrogène,

R_{10} représente un radical $\text{CO}-\text{R}_{12}$, et

10 R_{12} représente un radical méthyle, trifluorométhyle, phényle, 2-iodo-phényle, pyridyle ou furyle, et

à l'exception des dérivés de formule générale I pour lesquels



15 dans laquelle R_8 , R_9 représentent un atome d'hydrogène,

- X - représente un radical divalent de formule $> \text{N} - \text{R}_5$,

R_2 , R_5 ou R_{13} représentent un atome d'hydrogène,

l'un de R_1 , R_3 ou R_4 représente un radical méthoxy, les autres représentant un atome d'hydrogène, et

20 R_{10} représente un radical méthylcarbonyle.

2. Dérivés de formule générale I selon la revendication 1, caractérisés en ce que

R_{10} représente un radical de formule



et R_{11} représente un atome d'oxygène.

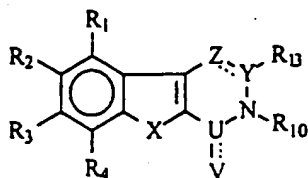
3. Dérivés de formule générale I selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que l'un au moins des substituants R_2 ou R_3 30 représente un radical hydroxyle ou alkoxy inférieur, en particulier méthoxy.

4. Dérivés de formule générale I selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R_1 , R_4 , R_6 et R_7 représentent un atome d'hydrogène.

5. Dérivés de formule générale I selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que R_{13} représente un atome d'hydrogène.

6. Dérivés de formule générale I selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que R_{12} représente un radical alkyle inférieur, éventuellement lié à R_9 pour former un cycle, un méthyle, un éthyle, un n-propyle, un cyclopropyle, un aryle, un aralkyle, un radical perfluorométhyle, perfluoroéthyle, perfluoropropyle ou un radical arylamino.

7. Dérivés de formule générale I selon la revendication 1, sélectionnés parmi les dérivés suivants :
- 1-méthylène-2-pentafluoropropionyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-méthylène-2-trifluoroacétyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-méthylène-2-formyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-méthylène-2-acétyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-méthylène-2-propionyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-méthylène-2-butyryl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-méthylène-2-cyclopropylcarbonyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-méthylène-2-benzoyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-méthylène-2-éthoxycarbonyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-méthylène-2-(N-phényl)carbamoyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-méthylène-2-acétyl-6-méthoxy-9-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-méthylène-2-acétyl-6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-méthylène-2-acétyl-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-méthylène-2-acétyl-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-méthylène-2-acétyl-7-méthoxy-1,2,3,4,5,10-hexahydroindol [2,3-c] azépine
 - 6-méthoxy-1-méthylène-2-acétyl-2-aza-1,2,3,4-tétrahydrophénanthrène
 - 7-méthoxy-1-méthylène-2-acétyl-2-aza-1,2,3,4-tétrahydrophénanthrène
 - 1-méthyl-2-acétyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-(2-oxa)propyl-2-acétyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-trifluoroacétylméthylène-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 1-(éthoxycarbonyl)méthylène-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline
 - 9-méthoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo [2,3-a] quinolizin-4-one
 - 2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo [2,3-a] quinolizin-4-one.
8. A titre de médicament, les dérivés de carbolines de formule générale I



I

5

dans laquelle

- X - représente un radical divalent de formule $>N-R_5$ ou $-R_6C=CR_7-$

10 $>U=V$ représente un radical divalent de formule, $\begin{matrix} R_8 & R_8 \\ & \diagup \quad \diagdown \\ & C \\ & \diagdown \quad \diagup \\ R_9 & R_9 \end{matrix}$, $>C<$ ou $>C=O$

- Z - Y - représente un radical alkylène, saturé ou insaturé, comprenant 1, 2 ou 3 carbones,

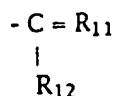
R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, alkoxy inférieur, aryloxy, aralkoxy inférieur, halogéno, nitro ou une chaîne aliphatique insaturée,

R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, aryle, aralkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkyl-(inférieur)-carbonyle, ou perhalogénoalkyl-(inférieur)-carbonyle, alkyl inférieur oxycarbonyle, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylarylamino, diarylamino, alkylsulfonyl, arylsulfonyl,

R_6 , R_7 , R_8 et R_9 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, perhalogénoalkyle inférieur aryle, aralkyle inférieur, alkoxy inférieur, formyle, alkyl-(inférieur)-carbonyle, alkyle-(inférieur)-carbonyloxy, perhalogénoalkyl-(inférieur)-carbonyle, perhalogénoalkyl-(inférieur)-carbonyloxy, alkyle-(inférieur)-oxycarbonyl, carboxyle, halogéno, carbonamide éventuellement substitué, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, ou une chaîne aliphatique insaturée,

R_6 et R_7 , R_5 et R_8 , R_8 et R_9 peuvent être liés pour former un cycle,

R_{10} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, aryle, une chaîne aliphatique insaturée, aralkyle ou un radical du type de formule



35

R_{11} représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un radical $N-R_{14}$,

R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, aryle, aralkyle inférieur, une chaîne aliphatique insaturée, chacun éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes, un radical perhalogénoalkyle inférieur, un radical amino, alkyl-(inférieur)-amino, dialkyl-(inférieur)-amino, arylamino, diarylamino, aralkylamino ou aryl-alkylamino, arylcarbonyle, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle ou un radical alkoxy inférieur,

R_{13} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, cycloalkyle, carboxyle, alkyl-(inférieur)-oxycarbonyl, carbonamide éventuellement substitué, ou une chaîne aliphatique insaturée,

R_{14} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, une chaîne aliphatique insaturée, aralkyle inférieur ou aryl,

R_1-R_2 , R_2-R_3 , R_3-R_4 pouvant faire partie d'un autre cycle, aromatique ou non, avec ou sans hétéroatome,

R_9 et R_{12} pouvant être liés pour former un cycle, saturé ou insaturé, comportant au moins 5 atomes et de préférence 6, ce cycle pouvant comporter plusieurs hétéroatomes et être substitué par un ou des groupes pouvant être indépendamment l'un de l'autre, un radical hydroxyle, un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur, aryloxy, aralkoxy inférieur, halogéno, nitro ou une chaîne aliphatique insaturée,

leurs racémiques, leur énantiomères purs, ou leurs mélanges en toutes proportions, et leurs sels thérapeutiquement acceptables,

à l'exception des dérivés de formule générale I pour lesquels

$> U = V$ représente un radical divalent de formule, $> C = C <$,
 R_8
 R_9

dans laquelle R_8 , R_9 représentent un atome d'hydrogène,

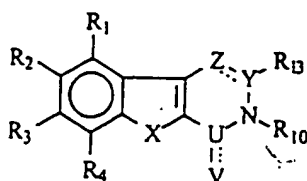
- X - représente un radical divalent de formule $> N - R_5$,

R_2 , R_5 ou R_{13} représentent un atome d'hydrogène,

l'un de R_1 , R_3 ou R_4 représente un radical méthoxy, les autres représentant un atome d'hydrogène, et

R_{10} représente un radical méthylcarbonyle.

9. Utilisation d'un dérivé de carbolines de formule générale I



5

dans laquelle

- X - représente un radical divalent de formule $> N - R_5$ ou $- R_6 C = CR_7 -$

10

$> U = V$ représente un radical divalent de formule, $> = < \begin{matrix} R_8 & R_8 \\ & | & | \\ & R_9 & R_9 \end{matrix}$, $> C < \begin{matrix} R_8 & R_8 \\ & | & | \\ & R_9 & R_9 \end{matrix}$ ou $> C = O$

- Z \equiv Y - représente un radical alkylène, saturé ou insaturé, comprenant 1, 2 ou 3 carbones,

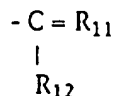
R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, alkoxy inférieur, aryloxy, aralkoxy inférieur, halogéno, nitro ou une chaîne aliphatique insaturée,

R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, aryle, aralkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkyl-(inférieur)-carbonyle, ou perhalogénoalkyl-(inférieur)-carbonyle, alkyl inférieur oxycarbonyle, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylarylamino, diarylamino, alkylsulfonyl, arylsulfonyl,

R_6 , R_7 , R_8 et R_9 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, perhalogénoalkyle inférieur aryle, aralkyle inférieur, alkoxy inférieur, formyle, alkyl-(inférieur)-carbonyle, alkyle-(inférieur)-carbonyloxy, perhalogénoalkyl-(inférieur)-carbonyle, perhalogénoalkyl-(inférieur)-carbonyloxy, alkyle-(inférieur)-oxycarbonyl, carboxyle, halogéno, carbonamide éventuellement substitué, alkylsulfonyl, arylsulfonyl ou une chaîne aliphatique insaturée,

R_6 et R_7 , R_5 et R_8 , R_8 et R_9 peuvent être liés pour former un cycle,

R_{10} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, aryle, une chaîne aliphatique insaturée, aralkyle ou un radical de formule



35

R_{11} représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un radical N- R_{14} ,

R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur,

cycloalkyle, aryle, aralkyle inférieur, une chaîne aliphatique insaturée, chacun éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes, un radical perhalogénoalkyle inférieur, un radical amino, alkyl-(inférieur)-amino, dialkyl-(inférieur)-amino, arylamino, diarylamino, aralkylamino ou aryl-alkylamino, arylcarbonyle, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, ou un radical alkoxyinférieur,

- 5 R_{13} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, cycloalkyle, carboxyle, alkyl-(inférieur)-oxycarbonyl, carbonamide éventuellement substitué, ou une chaîne aliphatique insaturée,
- 10 R_{14} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, une chaîne aliphatique insaturée, aralkyle inférieur ou aryl, R_1 - R_2 , R_2 - R_3 , R_3 - R_4 pouvant faire partie d'un autre cycle, aromatique ou non, avec ou sans hétéroatome,
- 15 R_9 et R_{12} pouvant être liés pour former un cycle, saturé ou insaturé, comportant au moins 5 atomes et de préférence 6, ce cycle pouvant comporter plusieurs hétéroatomes et être substitué par un ou des groupes pouvant être indépendamment l'un de l'autre, un radical hydroxyle, un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur, aryloxy, aralkoxy inférieur, halogéno, nitro ou une chaîne aliphatique insaturée,
- 20 leurs racémiques, leurs énantiomères purs, ou leurs mélanges en toutes proportions, et leurs sels thérapeutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des maladies liées aux désordres de l'activité de la mélatonine.

10. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend comme principe actif, au moins un dérivé de formule générale I tel que défini dans l'une des revendications 1 à 9.

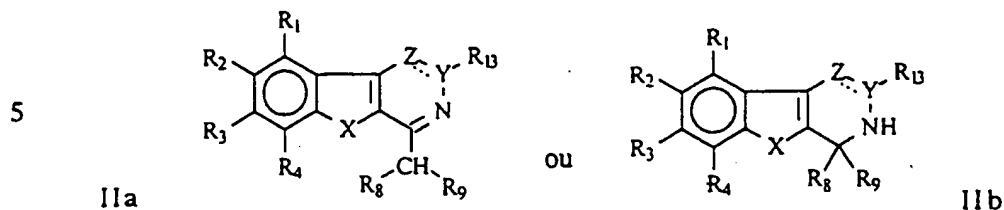
11. Composition cosmétique, caractérisée en ce qu'elle comprend comme composé cosmétiquement actif, un dérivé de formule générale I, selon l'une des revendications 1 à 9.

30 12. Procédé de préparation des dérivés de formule générale I, selon les revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'on met en oeuvre l'une des réactions suivantes :

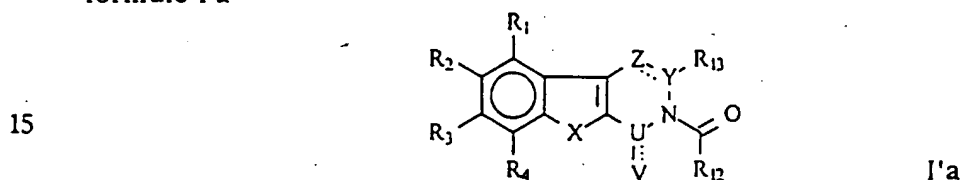
12.1. lorsque R_{11} représente un atome d'oxygène,

- $Z \equiv Y$ - représente un radical de la forme $-(CH_2)_n-CH <$ avec n égal à 1 ou 2, R_9 et R_{12} ne forment pas un cycle et que R_8 et R_9 ne représentent pas un radical alkyl-(inférieur)-oxycarbonyle, les dérivés de formule I peuvent être

obtenus directement en faisant réagir les composés de formule générale IIa ou IIb,

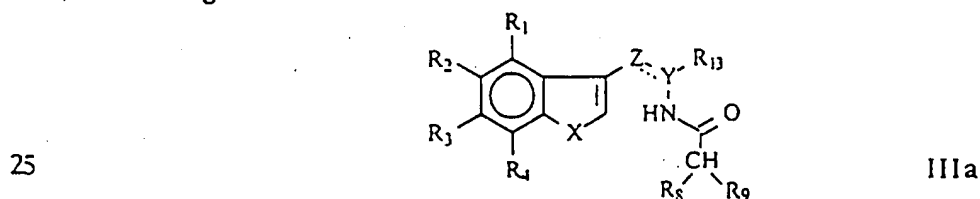


pour laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{13} , X , Y et Z sont définis ci-dessus, avec un agent acylant (chlorure d'acide, anhydride d'acide, chloroformiate, isocyanate) ou par échange avec un ester, on obtient alors les dérivés de formule I'a



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{12} , R_{13} , U , V , X , Y et Z sont définis ci-dessus ;

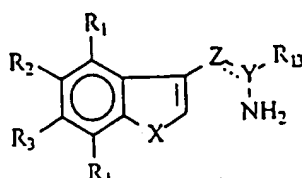
12.2. pour obtenir les dérivés de formule générale IIIa, on effectue une réaction de Bischler-Napieralski en faisant réagir les composés de formule générale IIIa



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{13} , X , Y et Z sont définis ci-dessus, avec l'anhydride phosphorique (P_2O_5) ou l'oxychlorure de phosphore ($POCl_3$), dans un solvant approprié, par exemple le toluène ou le xylène ;

12.3. pour obtenir les dérivés de formule générale IIa, dans laquelle X a pour formule $-CR_6=CR_7-$ on effectue une oxydation des dérivés de formule générale IIb ;

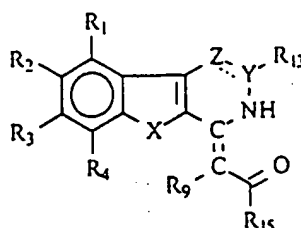
12.4 pour obtenir les dérivés de formule générale IIb on effectue une réaction de Pictet-Spengler en faisant réagir les dérivés de formule générale IIIb,



IIIb

pour laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{13}, X, Y$ et Z sont définis ci-dessus, avec des composés de formule $R_8 - CO - R_9$ ou leurs équivalents chimiques tels qu'un cétal, un acétal ou un éther d'énol pour lesquels R_8 et R_9 sont définis ci-dessus ;

12.5. dans le cas particulier où l'agent acylant est l'anhydride trifluoroacétique $((CF_3CO)_2O)$, la réaction d'acylation des composés de formule générale IIa conduit à côté de I'a à des composés de formule générale I'b (isomères Z et E),

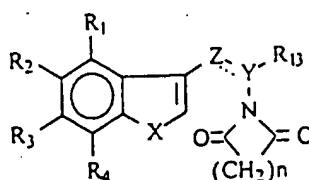


I'b

pour laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_9, R_{13}, X, Y$ et Z sont définis ci-dessus et R_{15} représente un groupe CF_3 ;

12.6 dans le cas particulier où R_8 ou R_9 représente un groupe alkyl-(inférieur)-oxycarbonyle la réaction de Bischler-Napieralski conduit directement à un composé de formule I'b où R_{15} est un radical alkoxy inférieur ;

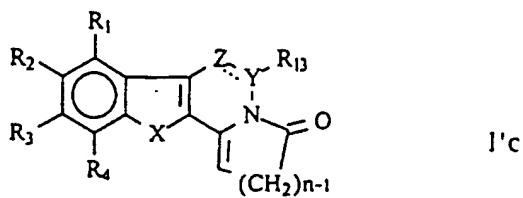
12.7. les dérivés de formule générale I, pour lesquels R_9 et R_8 sont liés pour former un cycle sont obtenus en effectuant une réaction de Bischler-Napieralski, dans les conditions décrites ci-dessus, sur une imide cyclique de formule générale IIIc



IIIc

pour laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{13} , X , Y et Z sont définis ci-dessus et n est égal à 2, 3, 4 ou 5, on obtient alors le dérivé de formule générale I'c,

5



pour laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{13} , X , Y , Z et n sont définis ci-dessus.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 95/01179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D471/04 C07D487/04 C07D221/10 C07D471/14 A61K31/435
A61K31/55 //(C07D471/04,221:00,209:00),(C07D487/04,223:00,
209:00),(C07D471/14,221:00,221:00,209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,5 206 377 (MCAFREE) 27 April 1993 see column 3, line 23 - column 5, line 68 ---	1,9,10
X	US,A,3 718 657 (GARMAISE) 27 February 1973 see column 1, line 15 - line 44 ---	1,10
X	US,A,4 336 260 (PAYNE) 22 June 1982 see column 1, line 26 - line 46 ---	1,10
X	FR,M,3 395 (ROUSSEL-UCLAF) 28 June 1963 see abstract ---	1,10
X	FR,A,2 455 044 (SYNTHELABO) 21 November 1980 see claims 1,4 ---	1,10
X	FR,M,1 825 (GEIGY) 20 May 1963 see abstract ---	1,10

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 January 1996

Date of mailing of the international search report

23. 01. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 95/01179

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 017 727 (CIBA-GEIGY) 29 October 1980 see claims 1,13 ---	1,10
X	FR,A,1 453 532 (ICI) 21 December 1966 see column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 2 ---	1,10
X	EP,A,0 466 548 (ADIR) 15 January 1992 see claims 1,24 ---	1,10
X	FR,A,1 524 953 (BOCADES) 5 September 1968 see column 1, paragraph 1 - column 2, line 11 ---	1,10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 9, 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 73711m, M. FERNANDEZ 'Synthesis of 5,6,9,10,11,11a-hexahydrp-8h-naphtho[2,1-q uinolizines' page 721; see abstract & HETEROCYCLES, vol. 26, no. 12, 1987 pages 3059-3063, ---	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 81, no. 17, 1974 Columbus, Ohio, US; abstract no. 105786m, S.V. KESSAR 'Aza steroids.' page 561; see abstract & INDIAN J. CHEM., vol. 12, no. 2, 1974 page 113-16 ---	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 21, 1983 Columbus, Ohio, US; abstract no. 179750t, S.V. KESSAR 'Synthesis of 13-axaequilenin analogs from 1,2-dihydro-4-methylbenz[f]isoquinolines' page 695; see abstract & TETRAHEDRON LETT., vol. 23, no. 40, 1982 pages 4179-80, ---	1
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/FR 95/01179

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 26, 1961 EASTON US, pages 3086-3090, N.A. NELSON 'Steroidal hormone analogs' see compounds IV, VIa, VIb ---	1
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 39, no. 8, 1974 EASTON US, pages 1118-1124, N. FINCH ET AL. 'Synthesis of 1,3,4,5,6,7,8,8a-octahydro-2-methyl-4a-phenylisoquinolin-6-ols.' see compound 11 ---	1
X	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 98, no. 12, 1976 DC US, pages 6650-6657, D.D. WELLER ET AL. 'Synthesis of cis- and trans-4a-phenyldecahydroisoquinolines' see compound 31 ---	1
X	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 24, 1987 PROVO US, pages 623-628, Y. BENITO ET AL. 'Synthesis of 1'-methylspiro[3H-indole-3,n'-piperidines] from 1-methyl-n-piperidincaraldehydes' see page 624, column 2, paragraph 3 - page 625 ---	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 72, no. 21, 1970 Columbus, Ohio, US; abstract no. 111322n, R.G. GLUSHKOV ET AL. 'Opening the azepine ring in 2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[3,4-b]indole during alkylation by alcohol in the presence of Raney nickel' page 390; see abstract & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. , 1970 pages 277-278, ---	1
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/FR 95/01179

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 93, no. 25, 1980 Columbus, Ohio, US; abstract no. 239278d, B. A. SYDNEY ET AL. 'The reactions of some tetrahydro-beta-carbolines, of hexahydroazepino[3,4-b]indoles, and of tetrahydrocarbazolones with arenesulfonyl azides' page 841; see abstract & J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. 1, 1980 pages 1512-1515, ---	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 13, 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 115071b, G.P. TOKMAKOV ET AL. 'Reactions of arylhydrazines with alpha-formyl derivatives of 6- and 7-membered lactams' page 653; see abstract & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN, 1988 pages 1398-1403, ---	1
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 51, 1986 EASTON US, pages 3108-3112, A.I. MEEYERS ET AL. 'An asymmetric synthesis and absolute configuration of (S)-(-)-deplancheine' see compounds 12 and 13 ---	1
X	TETRAHEDRON LETTERS, 1976 OXFORD GB, pages 1605-1608, SHUN-ICHI YAMADA ET AL. 'A new entry into cinchona alkaloids via a biometric pathway' see compounds 14a and 14b ---	1
X	TETRAHEDRON LETTERS, vol. 33, no. 44, 1992 OXFORD GB, pages 6633-6636, D. GOMEZ-PRADO 'New approaches to corynanthe alkaloids involving the conjugate addition of dialkyl malonates to unsaturated thiolactams' see compound 7 --- -/--	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No

PCT/FR 95/01179

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 53, 1988 EASTON US, pages 4236-4241, S.B. MANDAL ET AL. 'Reduction of lactams and thiolactams by sodium borohydride: application in the synthesis of some alkaloids' see compounds 4a, 4b, 5a, 5b, 9a and 25 ---	1
X	ZEITSCHRIFT FUR NATURFORSCHUNG, TEIL B: ANORGANISCHE CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE, vol. 40B, 1985 TUBINGEN DE, pages 1747-1748, S. SIDDIQUI 'Reaction of harmidine/harmaline with BrCn' see page 1747, column 1 ---	1
X	LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, 1981 WEINHEIM DE, pages 1534-1544, H. MEYER 'Pyrrole durch cyclisierende Michael-Addition von Enaminen' see compound 10 ---	1
X	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, 1982 LETCHWORTH GB, pages 59-62, ATTA-UR-RAHMAN 'Synthesis of gambirtannine derivatives by photocyclization of enamine intermediates' see compounds 3, 4, 8, 9, 12 and 13 ---	1
X	BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, vol. 129, 1992 PARIS FR, pages 303-307, see compounds 13 and 15 ---	1
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 53, 1988 EASTON US, pages 2430-2434, A. BRANDI ET AL. 'Rearrangements of isoxazoline-5-spiro derivatives' see compound 18 ---	1
X	EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRYCHIMICA THERAPEUTICA., vol. 21, no. 2, 1986 PARIS FR, pages 91-95, see compound 8 ---	1

	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/FR 95/01179

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>TETRAHEDRON, (INCL TETRAHEDRON REPORTS), vol. 47, no. 38, 1991 OXFORD GB, pages 8067-8078, Y. TORISAWA ET AL. 'A total synthesis of manzamine C and its geometrical isomer' see compounds 15a and 15b -----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / FR95 / 01179

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

The claims are so vast that a complete search is hardly possible.
The search has been based on the examples.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/FR 95/01179

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-5206377	27-04-93	CA-A- 2082982 EP-A- 0549916 JP-A- 5246987 US-A- 5314908	06-06-93 07-07-93 24-09-93 24-05-94
US-A-3718657	27-02-73	NONE	
US-A-4336260	22-06-82	NONE	
FR-M-3395		NONE	
FR-A-2455044	21-11-80	AT-T- 2078 AU-B- 528231 AU-B- 5463180 CA-A- 1146942 EP-A, B 0021857 FR-A, B 2486801 JP-A- 55145687 US-A- 4272539 US-A- 4336256	15-01-83 21-04-83 30-10-80 24-05-83 07-01-81 22-01-82 13-11-80 09-06-81 22-06-82
FR-M-1825		NONE	
EP-A-17727	29-10-80	JP-A- 55143983	10-11-80
FR-A-1453532	21-12-66	BE-A- 669716 FR-M- 5569 GB-A- 1055203 NL-A- 6512087 US-A- 3328412	16-03-66 27-11-67 17-03-66 27-06-67
EP-A-466548	15-01-92	FR-A- 2663935 AU-B- 636232 AU-B- 7929391 CA-A- 2045450 JP-A- 4243879 OA-A- 9374	03-01-92 22-04-93 02-01-92 28-12-91 31-08-92 15-09-92
FR-A-1524953	05-09-68	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

I. demande Internationale No

PCT/FR 95/01179

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D471/04 C07D487/04 C07D221/10 C07D471/14 A61K31/435
 A61K31/55 //(C07D471/04,221:00,209:00),(C07D487/04,223:00,
 209:00),(C07D471/14,221:00,221:00,209:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US,A,5 206 377 (MCAFREE) 27 Avril 1993 voir colonne 3, ligne 23 - colonne 5, ligne 68 ---	1,9,10
X	US,A,3 718 657 (GARMAISE) 27 Février 1973 voir colonne 1, ligne 15 - ligne 44 ---	1,10
X	US,A,4 336 260 (PAYNE) 22 Juin 1982 voir colonne 1, ligne 26 - ligne 46 ---	1,10
X	FR,M,3 395 (ROUSSEL-UCLAF) 28 Juin 1963 voir résumé ---	1,10
X	FR,A,2-455 044 (SYNTHELABO) 21 Novembre 1980 voir revendications 1,4 ---	1,10
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 Janvier 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23.01.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 ande Internationale No
 PCT/FR 95/01179

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR,M,1 825 (GEIGY) 20 Mai 1963 voir résumé ---	1,10
X	EP,A,0 017 727 (CIBA-GEIGY) 29 Octobre 1980 voir revendications 1,13 ---	1,10
X	FR,A,1 453 532 (ICI) 21 Décembre 1966 voir colonne 1, alinéa 2 - colonne 2, alinéa 2 ---	1,10
X	EP,A,0 466 548 (ADIR) 15 Janvier 1992 voir revendications 1,24 ---	1,10
X	FR,A,1 524 953 (BOCADES) 5 Septembre 1968 voir colonne 1, alinéa 1 - colonne 2, ligne 11 ---	1,10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 9, 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 73711m, M. FERNANDEZ 'Synthesis of 5,6,9,10,11,11a-hexahydrop-8h-naphtho[2,1-q uinolizines' page 721; voir abrégé & HETEROCYCLES, vol. 26, no. 12, 1987 pages 3059-3063, ---	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 81, no. 17, 1974 Columbus, Ohio, US; abstract no. 105786m, S.V. KESSAR 'Aza steroids.' page 561; voir abrégé & INDIAN J. CHEM., vol. 12, no. 2, 1974 page 113-16 ---	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 21, 1983 Columbus, Ohio, US; abstract no. 179750t, S.V. KESSAR 'Synthesis of 13-axaequilenin analogs from 1,2-dihydro-4-methylbenz[f]isoquinolines' page 695; voir abrégé & TETRAHEDRON LETT., vol. 23, no. 40, 1982 pages 4179-80, ---	1

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

ande internationale No

PCT/FR 95/01179

C(rate) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 26, 1961 EASTON US, pages 3086-3090, N.A. NELSON 'Steroidal hormone analogs' voir composés IV, VIa, VIb ---	1
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 39, no. 8, 1974 EASTON US, pages 1118-1124, N. FINCH ET AL. 'Synthesis of 1,3,4,5,6,7,8,8a-octahydro-2-methyl-4a-phe nylisoquinolin-6-ols.' voir composé 11 ---	1
X	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 98, no. 12, 1976 DC US, pages 6650-6657, D.D. WELLER ET AL. 'Synthesis of cis- and trans-4a-phenyldecahydroisoquinolines' voir composé 31 ---	1
X	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 24, 1987 PROVO US, pages 623-628, Y. BENITO ET AL. 'Synthesis of 1'-methylspiro[3H-indole-3,n'-piperidines] from 1-methyl-n-piperidincaraldehydes' voir page 624, colonne 2, alinéa 3 - page 625 ---	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 72, no. 21, 1970 Columbus, Ohio, US; abstract no. 111322n, R.G. GLUSHKOV ET AL. 'Opening the azepine ring in 2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[3,4-b]indole during alkylation by alcohol in the presence of Raney nickel' page 390; voir abrégé & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. , 1970 pages 277-278, ---	1

	-/--	

C.(note) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 93, no. 25, 1980 Columbus, Ohio, US; abstract no. 239278d, B. A. SYDNEY ET AL. 'The reactions of some tetrahydro-beta-carbolines, of haxahydroazepino[3,4-b]indoles, and of tetrahydrocarbazolones with arenesulfonyl azides' page 841; voir abrégé & J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. 1, 1980 pages 1512-1515, ---	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 13, 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 115071b, G.P. TOKMAKOV ET AL. 'Reactions of arylhydrazines with alpha-formyl derivatives of 6- and 7-membered lactams' page 653; voir abrégé & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN, 1988 pages 1398-1403, ---	1
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 51, 1986 EASTON US, pages 3108-3112, A.I. MEEYERS ET AL. 'An asymetric synthesis and absolute configuration of (S)-(-)-deplancheine' voir composés 12 et 13 ---	1
X	TETRAHEDRON LETTERS, 1976 OXFORD GB, pages 1605-1608, SHUN-ICHI YAMADA ET AL 'A new entry into cinchona alkaloids via a biometric pathway' voir composés 14a et 14b ---	1
X	TETRAHEDRON LETTERS, vol. 33, no. 44, 1992 OXFORD GB, pages 6633-6636, D. GOMEZ-PRADO 'New approaches to corynanthe alkaloids involving the conjugate addition of dialkyl malonates to unsaturated thiolactams' voir composé 7 ---	1

-/--

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 53, 1988 EASTON US, pages 4236-4241, S.B. MANDAL ET AL. 'Reduction of lactams and thiolactams by sodium borohydride: application in the synthesis of some alkaloids' voir composés 4a,4b,5a,5b,9a et 25 ---	1
X	ZEITSCHRIFT FUR NATURFORSCHUNG, TEIL B: ANORGANISCHE CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE, vol. 40B, 1985 TUBINGEN DE, pages 1747-1748, S. SIDDIQUI 'Reaction of harmidine/harmaline with BrCn' voir page 1747, colonne 1 ---	1
X	LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, 1981 WEINHEIM DE, pages 1534-1544, H. MEYER 'Pyrrole durch cyclisierende Michael-Addition von Enaminen' voir composé 10 ---	1
X	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, 1982 LETCHWORTH GB, pages 59-62, ATTA-UR-RAHMAN 'Synthesis of gambirtannine derivatives by photocyclization of enamine intermediates' voir composés 3,4,8,9,12 et 13 ---	1
X	BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, vol. 129, 1992 PARIS FR, pages 303-307, voir composés 13 et 15 ---	1
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 53, 1988 EASTON US, pages 2430-2434, A. BRANDI ET AL. 'Rearrangements of isoxazoline-5-spiro derivatives' voir composé 18 ---	1
X	EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRYCHIMICA THERAPEUTICA., vol. 21, no. 2, 1986 PARIS FR, pages 91-95, voir composé 8 ---	1

	-/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

mande Internationale No

PCT/FR 95/01179

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>TETRAHEDRON, (INCL TETRAHEDRON REPORTS), vol. 47, no. 38, 1991 OXFORD GB, pages 8067-8078, Y. TORISAWA ET AL. 'A total synthesis of manzamine C and its geometrical isomer' voir composés 15a et 15b -----</p>	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

demande internationale n°

PCT/FR95/01179

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2(a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n° se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☐ Les revendications n° se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
Les revendications sont tellement larges qu'une recherche complète n'est guère possible. La recherche a été basée sur les exemples.
3. ☐ Les revendications n° sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°:
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°:

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Recherche internationale No

PCT/FR 95/01179

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-5206377	27-04-93	CA-A- 2082982 EP-A- 0549916 JP-A- 5246987 US-A- 5314908	06-06-93 07-07-93 24-09-93 24-05-94
US-A-3718657	27-02-73	AUCUN	
US-A-4336260	22-06-82	AUCUN	
FR-M-3395		AUCUN	
FR-A-2455044	21-11-80	AT-T- 2078 AU-B- 528231 AU-B- 5463180 CA-A- 1146942 EP-A,B 0021857 FR-A,B 2486801 JP-A- 55145687 US-A- 4272539 US-A- 4336256	15-01-83 21-04-83 30-10-80 24-05-83 07-01-81 22-01-82 13-11-80 09-06-81 22-06-82
FR-M-1825		AUCUN	
EP-A-17727	29-10-80	JP-A- 55143983	10-11-80
FR-A-1453532	21-12-66	BE-A- 669716 FR-M- 5569 GB-A- 1055203 NL-A- 6512087 US-A- 3328412	16-03-66 27-11-67 17-03-66 27-06-67
EP-A-466548	15-01-92	FR-A- 2663935 AU-B- 636232 AU-B- 7929391 CA-A- 2045450 JP-A- 4243879 OA-A- 9374	03-01-92 22-04-93 02-01-92 28-12-91 31-08-92 15-09-92
FR-A-1524953	05-09-68	AUCUN	